AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
UNIVERSITÄTSKLINIKUM CHARLOTTENBURG
DIREKTOR: PROF.DR. E.S. BÜCHERL

UND AUS DER ABTEILUNG FÜR ONKOLOGIE
RUDOLF-VIRCHOW-KRANKENHAUS
CHEFARZT DR. A.C. MAYR

DIE VERTRÄGLICHKEIT DER ADJUVANTEN CHEMOTHERAPIE MIT CMF/VCMFP BEI OPERIERTEM MAMMAKARZINOM UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG ÄLTERER PATIENTINNEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Ute Marie Rotermund
Wyk auf Föhr
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0040

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
UNIVERSITÄTSKLINIKUM CHARLOTTENBURG
DIREKTOR: PROF.DR. E.S. BÜCHERL
UND AUS DER ABTEILUNG FÜR ONKOLOGIE
RUDOLF-VIRCHOW-KRANKENHAUS
CHEFARZT DR. A.C. MAYR

DIE VERTRÄGLICHKEIT DER ADJUVANTEN CHEMOTHERAPIE MIT CMF/VCMFP BEI OPERIERTEM MAMMAKARZINOM UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG ÄLTERER PATIENTINNEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Ute Marie Rotermund
Wyk auf Föhr

Referent : Prof. Dr. E. S. Bücherl

Koreferent : Prof. Dr. G. Kindermann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 9.10.85

FOR MEINE ELTERN

DANK

Ich bedanke mich bei Herr Dr. A.C. Mayr für die Oberlassung des Themas. Ihm und seinem Oberarzt Dr. B. Suchy verdanke ich durch intensive Betreuung das Gelingen dieser Untersuchung.

Danken möchte ich auch Herrn R. Hartmann, der durch fachkundliche Hilfe zum Gelingen des statistischen Teils beitrug.

Besonders verbunden bin ich Herrn H. Bender, der mir mit Sinn für Form und Gestalt bei der Niederschrift dieser Arbeit behilflich war.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Geschichtlicher Überblick der Behandlung des Mammakarzinoms	1
1.2	Surgical Natural History Data Base	2
1.3	Zusätzliche Therapien: Adjuvante Chemotherapie	4
1.3.1	Das Mammakarzinom: Ein lokales Geschehen?	4
1.3.2	Therapieziel der adjuvanten Chemotherapie: Verhinderung der frühen Mikrometastasierung	5
1.3.3	Vorstellung der adjuvanten Chemotherapiemodelle	6
1.3.4	Stand der adjuvanten Therapie heute	9
	Routinemäßige Applikation	9
	Problem der optimalen Dosierung	10

2	Material und Methoden	12
2.1	Einführung und genaue Fragestellung	12
2.2	Durchführung der adjuvanten Chemotherapie und Datensammlung	14
2.2.1	Indikation zur adjuvanten Therapie	14
2.2.2	Angewandte Cytostatikaschemata	16
2.2.3	Protokollierung	18
2.2.4	Betreuung und Umgang mit Nebenwirkungen	19
2.2.5	Datensammlung	21
2.3	Statistischer Teil	22
2.3.1	Gruppenbildung	22
	Altersverteilung	23
	Cytostatikaschemataverteilung	24
	Dosisverteilung	25
	Mittlere Dosis und mittleres Alter	26
	Verteilung der Dosisbereiche	27
2.3.2	Statistische Prüfung der Dosis auf Altersabhängigkeit	28
	Altersabhängigkeit der Dosis im Gesamtkollektiv	28
	Altersabhängigkeit der Dosis für jedes Cytostatikaschema	31
2.3.3	Statistische Prüfung der Dosis auf Abhängigkeit vom Cytostatikaschema	34

3	Ergebnisse	38
3.1	Statistische Berechnung	38
3.2	Toxizität der Einzelsubstanzen	39
3.3	Gründe für Dosisreduktion	41
3.4	Gründe für Dosisreduktion altersabhängig	42
3.5	Gewichtsverhalten unter Cytostatikatherapie	44
3.6	Strahlentherapie	45
3.7	Therapieabbrüche	46

4 Diskussion
Welche Faktoren beeinflussen die erreichte Dosis? 47

4.1 Alter 47

4.1.1 Darstellung der relevanten Literatur 47

4.1.2 Ist die Myelotoxizität altersabhängig? 49

4.1.3 Ergebnisse dieser Studie 49

4.2 Menopausenstatus 50

4.3 Wahl des Cytostatikaschemas 50

4.4 Applikationszeiträume 51

4.5 Gründe für Dosisreduktion 53

4.5.1 Darstellung der Literatur 53

4.5.2 Vergleich mit unseren Daten 54

4.5.3 Subjektive Nebenwirkungen 54

4.6 Strahlentherapie 56

4.7 Gewichtsverhalten 57

4.8 Therapieabbrüche 58

4.9 Letale Komplikationen 59

5. Zusammenfassung 60

6. Literatur 61

1 Einleitung

1.1 Geschichtlicher Oberblick der Behandlung des Mammakarzinoms

Seit der Jahrhundertwende nimmt die Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms zu (47). Im Staate New York, und hier decken sich die Verhältnisse mit denen der westeuropäischen Länder, erkrankt eins von 17 neugeborenen Mädchen (6%) im Laufe ihres Lebens an Mammakarzinom (71). Historisch bestand die Therapie seit Beginn unseres Jahrhunderts in der radikalen Mastektomie und axillären Ausräumung nach Rotter und Halsted mit Entfernung von Musculus pectoralis major und minor. Die modifizierte Mastektomie nach Patey-Handley mit Teilentfernung der axillären Lymphknoten zwecks Staging brachte bezüglich Oberlebenszeit und Rezidivfreiheit gleiche Ergebnisse, so daß man die ausgedehnte radikale Operation mit ihren schweren Nebenwirkungen (Armödem, entstellende kosmetische Ergebnisse) verließ. Der Zusammenhang zwischen Lymphknotenstadium, pathologischem Tumorstadium und Prognose erlaubt immer exaktere Hinweise auf das notwendige Ausmaß der chirugischen Resektion.

Zur Zeit lassen neuere Untersuchungen vermuten, daß bei besonders frühen Tumorstadien Quadrantektomie oder Lumpektomie therapeutisch ausreichend sein könnten. Dann sollte jedoch zusätzlich eine Radiotherapie angeschlossen werden (78). Die Strahlentherapie hat sich als alleinige Therapieform nie durchsetzen können, auch wenn Calle, Amalric und Baclesse beeindruckende Ergebnisse bei ausschließlicher Radiatio veröffentlichen konnten (1,16). 1960 jeodch schränkt Baclesse selbst die Indikation sehr ein (2). Routinemäßige Nachbestahlung verbessert nicht die Oberlebensrate gegenüber alleiniger chirurgischer Therapie (29,38). Die heutige Indikation der Strahlentherapie besteht bei folgenden Konstellationen:

1.1.1 operiertes Mammakarzinom, axilläre Lymphknoten nicht befallen, Tumorlage im medialen Quadranten oder im Zentrum

1.1.2 bei Lokalrezidiv nach operiertem Mammakarzinom

1.1.3 zusätzlich nach begrenzter chirurgischer Therapie (Quadrantektomie, Segmentresektion, Exzisionsbiopsie); dies noch im experimentellen Stadium (8)

1.1.4 wenn der Tumor nicht in toto im Gesunden entfernt wurde (T3, T4, T/inflammatorisch).

1.2 Surgery Natural History Data Base

Durch die lokale Tumortherapie (Operation und teilweise Bestrahlung) wird die Heilungsrate des Mammakarzinoms verbessert. Die zur Zeit erreichten Rezidiv- und Oberlebensraten sollen anhand einer von Fisher 1980 erstellten Tabelle gezeigt werden (13).

Tabelle 1

Einfluß des homolateralen axillären Lymphknoten-(LK)-befalls auf Rezidiv- bzw. Überlebensraten beim 'radikal' operierten Mammakarzinom

Axillabefall (histologisch)	Redizivrate (%)*			Überlebensrate (%)	
	1 1/2 J.	5 J.	10 J.	5 J.	10 J.
Negative LK	5	18	24	74	65
Positive LK**	33	65	76	46	25
1-3 pos. LK	13	50	64	62	38
über 3 pos. LK	52	79	86	32	13
Gesamt	17	40	50	64	46

* Lokalrezidive und Fernmetastasen
** alle Patientinnen

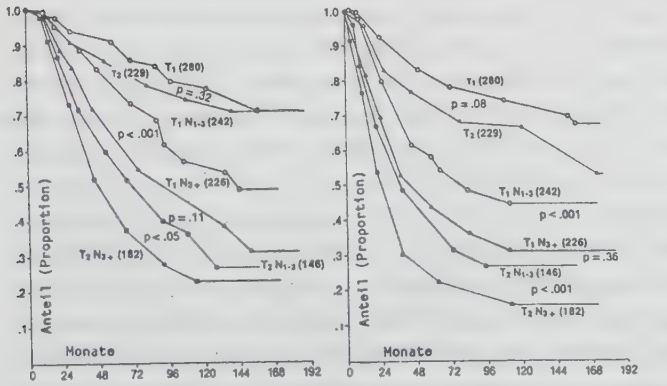
Die Spontanverläufe untersuchte Bloom 1964 an 250 Frauen, die zwischen 1805 und 1933 an Mammakarzinom erkrankten und nicht behandelt wurden und stellte fest:

5-Jahresüberlebensrate 18%,
10-Jahresüberlebensrate 4% (4).

Der natürliche Verlauf konnte durch die chirurgische Therapie verbessert werden, jedoch sind Rezidivhäufigkeit und Mortalität nach chirurgischer Behandlung von Patienten mit Tumoren größer als 2 cm (pT2) und metastatisch befallenenen axillären Lymphknoten (pN+) noch erschreckend hoch. Sind vier oder mehr Lymphknoten befallen, so sterben innerhalb von 10 Jahren etwa 70% der Patienten. Bei negativen Lymphknoten und Primärtumor unter 1 cm überleben etwa 80% 10 Jahre (74). Ähnliche Verhältnisse bezüglich rezidivfreier Zeit und Oberlebensrate zeigt auch eine Untersuchung von Bonadonna, Veronesi, Valagussa von insgesamt 1.305 Patienten mit pT 1/2, pN +/- 1968-1980 aus Mailand, London, Surrey nach alleiniger chirurgischer Behandlung. Sie nannten die erhaltenen Verlaufsdaten Surgery Natural History Data Base (SNHDB, Abb. 1) (11).

Abbildung 1

Surgery Natural History Data Base



Überlebensrate abhängig von Tumorgröße und Lymphknotenbefall (3/81)

Rezidivfreiheit abhängig von Tumrogröße und Lymphknotenbefall (3/81)

Zusammengefaßt erleiden also ca. 50% aller in kurativer Absicht behandelten Patienten ein Rezidiv und versterben in der weiteren Krankheitsfolge.

1.3 Zusätzliche Therapien: Adjuvante Chemotherapie

1.3.1 Das Mammakarzinom: Ein lokales Geschehen?

Aus obigem ist ableitbar, daß die lokale Therapie unumgänglich ist, das Ausmaß der operativen Resektion ist jedoch umstritten. Früher galt die Theorie der lokalisierten Erkrankung. Das Brustkarzinom wächst eine bestimmte Zeit lokal, befällt dann die regionären Lymphknotenstationen, die im günstigsten Fall zunächst eine Barriere bilden. Später wird der Krebs durch lymphogene und hämatogene Streuung generalisiert, verursacht Fernmetastasen. Je größer der Primärtumor bei Operation, desto wahrscheinlicher sind die lokalen Lymphknoten befallen (26). Diese Stufentheorie wird neuerdings in Frage gestellt. Man beobachtet nämlich nach 10 Jahren bei ehemals lymphknotennegativen Patientinnen auch nach vollständiger chirurgischer Resektion das Auftreten von Fernmetastasen, ohne daß es zu einem Lokalrezidiv gekommen ist (69). Dies läßt sich nur erklären, wenn man das Mammakarzinom schon in seiner frühen Manifestation als systemisches Geschehen begreift, das nur durch die körpereigene Immunabwehr begrenzt gehalten wird. Bei einem Teil der Patientinnen kommt es zu einer frühen Mikrometastasierung, Lymphknoten gelten nicht als Barriere. Der lokalen Ausbreitung per continuitatem kann die generalisierte Steuung (okkulte Fernmetastasen) schon bei Erreichen der lokalen Lymphknotenstationen vorausgegangen sein (3,30). Erste Gedanken hierzu wurden schon 1951 von McDonald aufgestellt (57). Eine wichtige Rolle in der Frage lokale oder systemische Erkrankung spielt die Histologie. Ein inflammatorisches Ca, ein Ca mit Einbruch in die Lymphbahnen, ist eher frühmetastasierend als ein streng intraduktales. Dies wird verdeutlicht durch die Abbildung 2, in der nach Veronesi Tumorgröße und Pathohistologie den Standort zwischen lokalem und systemischem Geschehen definieren (79).

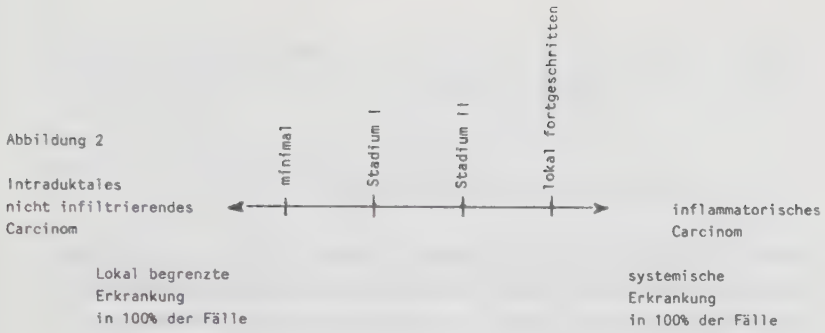


Abbildung 2

1.3.2 Therapieziel der adjuvanten Chemotherapie: Verhinderung der frühen Mikrometastasierung

Aus der Theorie der systemischen Erkrankung ergibt sich der Ansatzpunkt der adjuvanten Chemotherapie. Durch die Gabe von cytostatischen Substanzen im Anschluß an die operativen Therapie versucht man Ausbreitung und Metastasierung zu verhindern. In diesem Sinne ist die Chemotherapie bei operiertem, nicht metastasiertem Mammakarzinom prophylaktisch, d.h. adjuvant. Gemäß Skipper und Schabel ist für den Erfolg die möglichst kleine Tumorzellzahl ausschlaggebend, die durch vollständige chirurgische Entfernung erreicht wird (69). Dann ist der Anteil sich teilender und damit gegen Chemotherapie sensibler Zellen größer. Gleichzeitig werden sich bei kleiner Zellzahl weniger chemotherapieresistente Zellklone bilden. Nach Goldie und Coldman (35) ist die Heilungschance durch Pharmaka abhängig von der Entwicklung resistenter Zellen, also der Mutationsrate und diese wiederum von der Größe des Tumors (83). Schon 1958 behandelte man in den USA im Rahmen der NSABP-Studie (National Surgical Adjuvant Breast Project) 820 operierte Mammakarzinom-Patientinnen mit Thiotepa (Kontrollarm Placebo) und erreichte späteres Auftreten von Rezidiven bei prä- und post-menopausalen Patientinnen und verlängerte Oberlebenszeit bei post-menopausalen Patientinnen mit $\geq$ 4 befallenen Lymphknoten (31). Tierexperimentelle Arbeiten hierzu lieferten Schabel und andere, die in den frühen 60er Jahre begannen (69). Das NSABP begann 1972 eine Studie mit L-PAM (L-Phenylalaninmustard, ein Alkylans) als adjuvante Chemotherapie über

2 Jahre und erreichte bei Frauen unter 50 Jahren mit pN 1-3 eine verlängerte rezidivfreie Zeit (24,28).

1.3.3 Vorstellung der adjuvanten Chemotherapiemodelle

Größere Erfolge, wenn auch teilweise verbunden mit höheren toxischen Nebenwirkungen (33) versprach die Kombinationschemotherapie. 1973 begannen Bonadonna et al. am Istituto Nazionale Tumori, Mailand, operierte Mammakarzinompatientinnen mit dem CMF (Abkürzungen siehe Tabelle 2) zu behandeln. Die ersten Ergebnisse von 1976 versprachen eine verlängerte RFS (Rezidivfreie Zeit) (5) und gaben Anstoß für weitere Studien mit Kombinationschemotherapie (Tabelle 2).

Der überwiegende Teil dieser Studien behandelte die Patientinnen über 6 Monate oder ein Jahr. Bonadonna et al. und Skipper stellten beim Vergleich 6 gegen 12 Cyclen keine Unterschiede bezüglich rezidivfreier Zeit und Oberlebenszeit fest (7,8,73).

Tabelle 2

Studien mit adjuvanter Chemotherapie bei operiertem Mammacarzinom

Studie Beginn	Jahr der Veröffflg.	Autor/Arbeits-gruppe (1)	Komb.Chemo-Therapie (2)	Ergebnisse (3)	Lit.
1973	1976	Bonadonna	CMF/c	verlängerte RFS (prämenopausal)	5,12
1973	1978	Bonadonna	CMF/c	verlängerte OAS (prämenopausal)	10
1976	1981	Sellwood	CMF/L-PAM/c	bei pN+ (1-3) verlängerte RFS prämenopausal durch CMF/L-PAM postmenopausal durch CMF	41
1972	1981	NSABP, Fisher	L-PAM, M, F/ L-PAM, F/ L-PAM	L-PAM, M, F effektiver bei RFS/OAS (prämenopausal)	27
1973	1979	MBCCG, Wheeler	VCMFP/c	verlängerte RFS (prä-/postmenopausal)	82
1975	1979	Cooper	VCMFP/c	verlängerte RFS/OAS	18
1975	1981	CALGB, Tormey	VCMFP/CMF	VCMFP effektiver bei RFS/OAS	76,77
1975	1981	SWOG	VCMFP/L-PAM	VCMFP effektiver bei RFS/OAS	68
1974	1981	MBCCG, Buzdar	FAC/c	verlängerte RFS/OAS	14
1974	1981	SAKK, Jungi	LMF/c	RFS/OAS nicht eindeutig verlängert	44
1974	1979	OSAKO, Senn	LMF/c	bei pN- prämenopausal verlängerte RFS	55,72

(1) NSABP National Surgical Adjuvant Breast Project
MBCCG Multicenter Breast Cancer Chemotherapy Group
CALGB Cancer and Leukemia Group B
OSAKO Ostschweizer Arbeitsgruppe für klinische Onkologie
SAKK Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung

(2) A = Adriamycin
C = Cyclophosphamid
F = Fluorouracil
L = Chlorambucil
L-PAM = L-Phenylalaninmustard
M = Methotrexat
P = Prednison
V = Vincristin
c = Kontrollgruppe

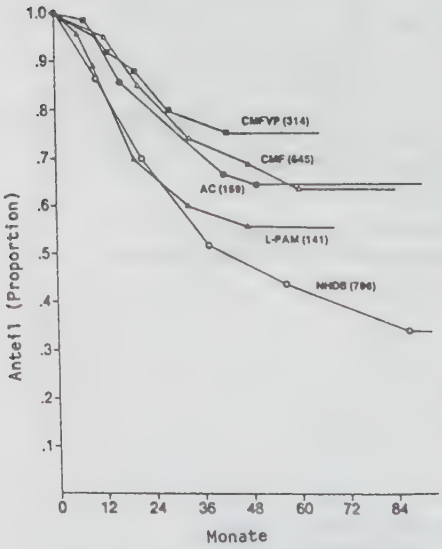
(3) RFS = Relapse-Free-Survival = Zeit bis zum 1. Rezidiv
OAS = Over-All-Survival = Überlebenszeit

Im folgenden wird für die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs die in der Literatur gebräuchliche Abkürzung RFS (Relapse-Free-Survival) und für die Überlebenszeit OAS (Over-All-Survival) benutzt

Ein Teil dieser Kombinationsschemata wurde von 1974 bis 1980 durch das Istituto Nazionale Milano bezüglich der rezidivfreien Zeit retrospektiv analysiert (43). Hierbei verwertete man Patientinnendaten der Gruppe Mailand (CMF), SWOG (VCMFP, L-PAM) und der MBCCG (AC). Die Ergebnisse zeigen die Effektivität der einzelnen Chemotherapien im Vergleich (Abb. 3). Die Tumorstadien waren ausschließglich pT1/2, pN+. Die Anzahl der Patientinnen sind hinter der jeweiligen Chemotherapiekombination in Klammern angegeben.

Abbildung 3

Rezidivfreie Zeit nach adjuvanter Chemotherapie (3/81)



Alle adjuvant chemotherapierten Patientinnen erreichten signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der rezidivfreien Zeit als die nicht behandelten Patientinnen der NHDB-Gruppe.

1.3.4 Stand der adjuvanten Therapie heute

Routinemäßige Applikation

Endgültig ist der Stand in der adjuvanten Chemotherapie bei Mammakarzinom bis heute nicht geklärt. Bei einem Teil der Patienten scheint sich eine graduelle Verbesserung der Behandlung abzuzeichnen. Die Indikation zur Chemotherapie ist abhängig vom axillären Lymphknotenbefall, vom Hormonrezeptorgehalt, von der Tumorgröße, der Tumorhistologie und vom Menopausenstatus. Die veröffentlichten Empfehlungen von 1983 und 1984 (17,51,59) engen die Indikation der routinemäßig applizierten adjuvanten Chemotherapie auf folgende Patientengruppen ein (Tabelle 3) (81):

Tabelle 3

Indikation der routinemäßig applizierten adjuvanten Chemotherapie (72)

Axilläre Lymphknoten	Hormon-rezeptor	Menopausen-status	Adjuvaten Systemtherapie sinnvoll
pN-	R+	Prämenopause	nein
pN-	R+	Postmenopause	nein
pN 1-3	R+	Prämenopause	ja
pN 1-3	R+	Postmenopause	ja
pN 1-3	R-	Prämenopause	ja
pN 1-3	R-	Postmenopause	ja

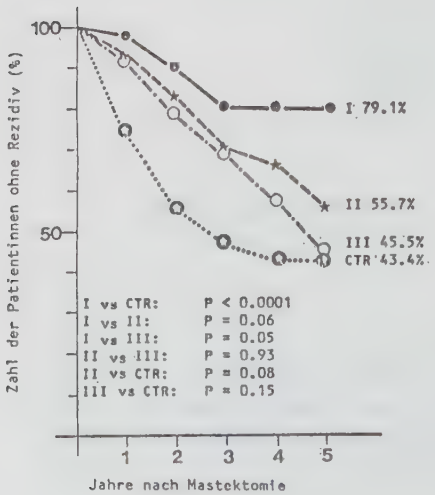
Problem der optimalen Dosierung

Zusätzlich zur Indikationsstellung der adjuvanten Chemotherapie bei Mammakarzinom sollte auch die optimale Dosierung berücksichtigt werden. Bonadonna et al. stellten bei der retrospektiven Aufarbeitung ihrer Ergebnisse 1981 fest, daß besonders Frauen über 65 Jahre durch häufigere Dosisreduktion eine Gesamtdosis erhielten, die zur effektiven Therapie nicht ausreichen konnte (6). Hierbei fiel die Abhängigkeit der RFS von der individuell erreichten Gesamtdosis auf.

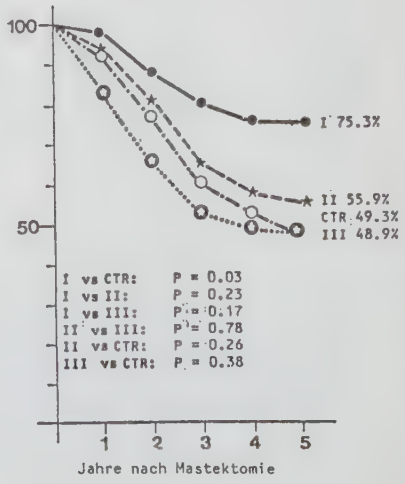
Bei einer Gesamtdosis $\geq$ 85% von der berechneten Dosis (Dosisbereich I) war die RFS signifikant besser als die der unbehandelten Gruppe. Dosen von 66-84% (Dosisbereich II) brachte immer noch bessere Ergebnisse als die Kontrollgruppe und bei Dosen $\leq$ 65% (Dosisbereich III) war kein Unterschied zu beobachten (6).

Abbildung 4

Rezidivfreie Zeit (RFS) und Dosisbereich



Verhältnis von RFS zu Dosisbereich bei 348 prämenopausalen Patientinnen



Verhältnis von RFS zu Dosisbereich bei 348 postmenopausalen Patientinnen

Aus der Oberlebensrate nach 5 Jahren bei den jeweils erreichten Gesamtdosen schloß die Mailänder Arbeitsgruppe:

RFS und OAS sind bei Patientinnen, die weniger als 75% der Optimaldosis erhalten hatten, nicht mehr signifikant besser als bei den Kontrollgruppen. Da ältere Frauen weniger häufig Dosen über 75% erreichten, muß hier die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie besonders genau gestellt werden.

Bezüglich der Behandlung sehr alter Patientinnen sollte die Beobachtung von Gregel kritisch gewürdigt werden (36).

1962 veröffentlichte die Medizinische Gesellschaft in Göttingen mit Gregel eine retrospektive Verlaufsstudie von gänzlich unbehandelten Patientinnen im Alter von 80 Jahren und mehr. Die Lebenserwartung dieser 40 Patientinnen lag im Durchschnitt 10 Monate höher als die der chirurgisch behandelten. Hinzu kommt noch, daß das Mammakarzinom im hohen Alter eine bessere Prognose aufweist als in jüngeren Jahren (20). Hierzu bemerkt auch Fournier:

Bei über 70jährigen scheint die Wachstumsgeschwindigkeit geringer zu sein als bei den 40jährigen (32). Berücksichtigt man hierbei die statistische Lebenserwartung alter Menschen (Zahlen vom Statistischen Bundesamt Wiesbaden: Bei 70jährigen 11 Jahre, bei 80jährigen 6 Jahre bei 90jährigen 3 Jahre), so sollten über 70jährige nach den eingangs angestellten Überlegungen nur mit Einschränkung stark belastenden Therapien unterworfen werden. Dieser Tatsache wird von vielen Studien Rechnung getragen, die über 70jährige nicht in ihre adjuvante Chemotherapie einbeziehen.

2 Material und Methoden

2.1 Einführung und genaue Fragestellung

Im Rudolf-Virchow-Krankenhaus (RVK) wurden von Januar 1980 bis Dezember 1983 128 Patientinnen adjuvant chemotherapiert. Alle waren mastektomiert nach der modifizierten Ablatio mammae mit Axillarevision. Die jeweiligen Operateure (Gynäkologie und Chirurgie/RVK, Gynäkologie/Waldkrankenhaus Spandau, Gynäkologie/St.Gertrauden) stellten die infrage kommenden Patientinnen zur adjuvanten Chemotherapie vor und innerhalb von 4 Wochen nach Operationstermin begann die Therapie nach folgendem Applikationsschema:

Tabelle 4

Adjuvante Chemotherapie-Applikationsform

	Tage 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 (1)
C	+ + + + + + + + + + + + + + +
M	+ +
F	+ +
V	+ +
P	über 365 Tage
L (L für C)	+ + + + + + + + + + + + + + +

C = 100 mg/m²/KO/p.o.
M = 40 mg/m²/KO/i.v.
F = 600 mg/m²/KO/i.v.
V = 1 mg/m²/KO/i.v.
P = 5 mg/die/p.o.
L = 6 mg/m²/KO/p.o.

Die Therapie wurde begleitet durch eine prospektiv geplante Untersuchung. Diese Auswertung sollte folgende Fragestellung beantworten:

1. Ist die adjuvante Chemotherapie durchführbar?

2. Wieviel Prozent der errechneten Gesamtdosis kann in den Untergruppen ältere/jüngere, prä/postmenopausale Patientinnen appliziert werden?

3. Welche toxischen Nebenwirkungen treten wie häufig auf?

4. Ist die Myelotoxizität altersabhängig?

5. Wie häufig und warum kam es zu Therapieabbrüchen?

6. Wie ist das Gewichtsverhalten?

7. Beeinträchtigt eine zusätzliche Strahlentherapie die Chemotherapie?

1981 ergab sich Hinweise auf eine bessere Verträglichkeit von VCMFP gegenüber CMF. Die adjuvante Therapie wurde umgestellt und die weitere Frage in der Untersuchung angefügt.

8. Erbringt der Zusatz von Vincristin und Prednison eine bessere Verträglichkeit bzw. erlauben sie eine höhere Dosierung der restlichen Cytostatika?

2.2 Durchführung der adjuvanten Chemotherapie und Datensammlung

2.2.1 Indikation zur adjuvanten Therapie

Es wurden alle Patientinnen der Onkologie im RVK erfaßt, bei denen zwischen Januar 1980 und Dezember 1983 eine adjuvante Therapie bei operiertem Mammakarcinom begonnen wurde.

Die 128 Patientinnen waren 28 bis 81 Jahre alt, 102 Patientinnen < 65 Jahre, 26 Patientinnen ≥ 65 Jahre (genau Altersverteilung siehe 2.3.1).

Die Indikationen zur Chemotherapiebehandlung waren folgende:

1. Tumorstadien pT 1/2, pN+ (1-3): n = 80
   pN+ (> 4): n = 13 (7,24)
   pN unbekannt: n = 4

2. Tumorstadien pT 1/2, pN- : n = 10

3. Tumorstadien pT 3, pN-, (< 65 Jahre): n = 13

4. Tumorstadien pT 4/multilokulare pN- oder pN+: n = 8

Die Indikation zur Behandlung der Patientinnen unter Pkt. 2 ergab sich dann, wenn die Histologie ungünstig war (invasiver Einbruch in die Lymphbahnen, Einbruch in Venen), bei starker familiärer Belastung (mindestens eine Verwandte brustkrebskrank) und medialem Sitz.

Der Forderung Fergusons (23), mindestens 7 Lymphknoten pathohistologisch zu untersuchen, wurde nur bei 17% der Patientinnen nachgekommen.

Zusätzliche Strahlentherapie erhielten folgende Patientinnen (n = 40): pT 2, pT 3, pT 4, pT multilokulare, pT 2 medialer Tumorsitz, pN+ und erhebliche familiäre Belastung, bei pathohistologischer Diagnostik von inflammatorischem Wachstum, Lymphangiosis carzinomatosa und Veneneinbruch.

brüchen und wenn der Ablatio mammae eine Tumorenukleation > 1 Monat vorausging.

Tabelle 5

Bestrahlte Patienten nach Indikationsgruppen (n = 40)

	1	2	3	4
Lymphangiosis Carcinomatosa	4	-	1	1
pT 3/4/multiloculare	11	2	1	1
pT 2, pN+ (über 4)	-	1	8	1
Tumorektomie vor Ablatio	3	-	-	-
pT1, pN+	-	4	1	1

1 = ohne andere Gründe
2 = Tumorsitz medialer Quadrant
3 = familiäre Belastung
4 = 2 + 3

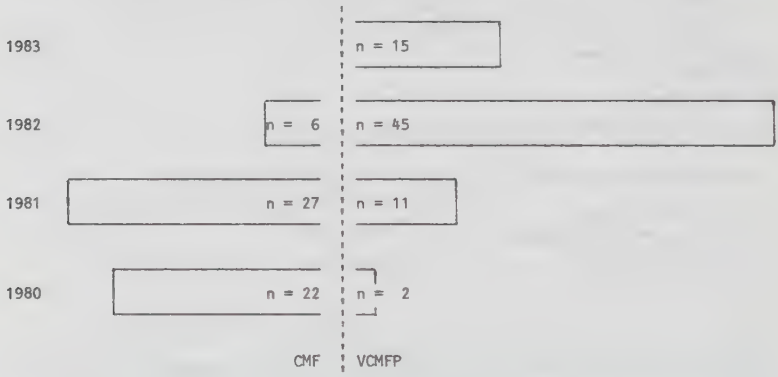
Die Strahlentherapie bestand in Bestrahlung von Brustwand, Axilla mit je 40 Gray und Supraclaviculargrube mit 29 Gray. Die Bestrahlung wurde nach mindestens 2 abgeschlossenen Chemotherapie-Cyclen begonnen und wurde parallel zur Chemotherapie weitergeführt.

2.2.2 Angewandte Cytostatikaschemata

Folgende Cytostatikaschemen wurden von 1980-1983 angewandt:

Abbildung 5

Angewandte Cytostatikaschemata (1980-1983)



Bei Patientinnen $\geq$ 65 Jahre oder auftretenden cystitischen Beschwerden wurde das Cyclophosphamid durch Chlorambucil ersetzt (n = 32).

Bei Tumorstadien pN- wurde die Chemotherapie meistens nur insgesamt für 4 bis max. 6 Wochen kontinuierlich gegeben. Nach Untersuchungen von Fisher haben nodal negative Patientinnen zu 28% sogenannte Treatment Failures (d.h. Rezidive oder Tod) (31). Da diese Patientinnen bei Operationen die geringstmögliche Tumormasse haben, sprechen die für die Spätkomplikationen verantwortlichen wenigen Karzinomzellen besonders gut auf Chemotherapie an. Hier empfiehlt Schabel eine Kurztherapie von 2-3 Cyclen (69).

Auf diese Weise entstanden folgende Gruppen:

Tabelle 6

Gruppenbildung

Cytostatika-kombination	Cyclen	n	n	n (1)
CMF	6 - 9	47	22	5
LMF			25	4
VCMFP	6 - 9	63	56	28
VLMFP			7	2
CMF	4 - 6 Wochen kontinuierlich	18	10	1
VCMFP			8	
Gesamt			128	40

(1) = bestrahlt

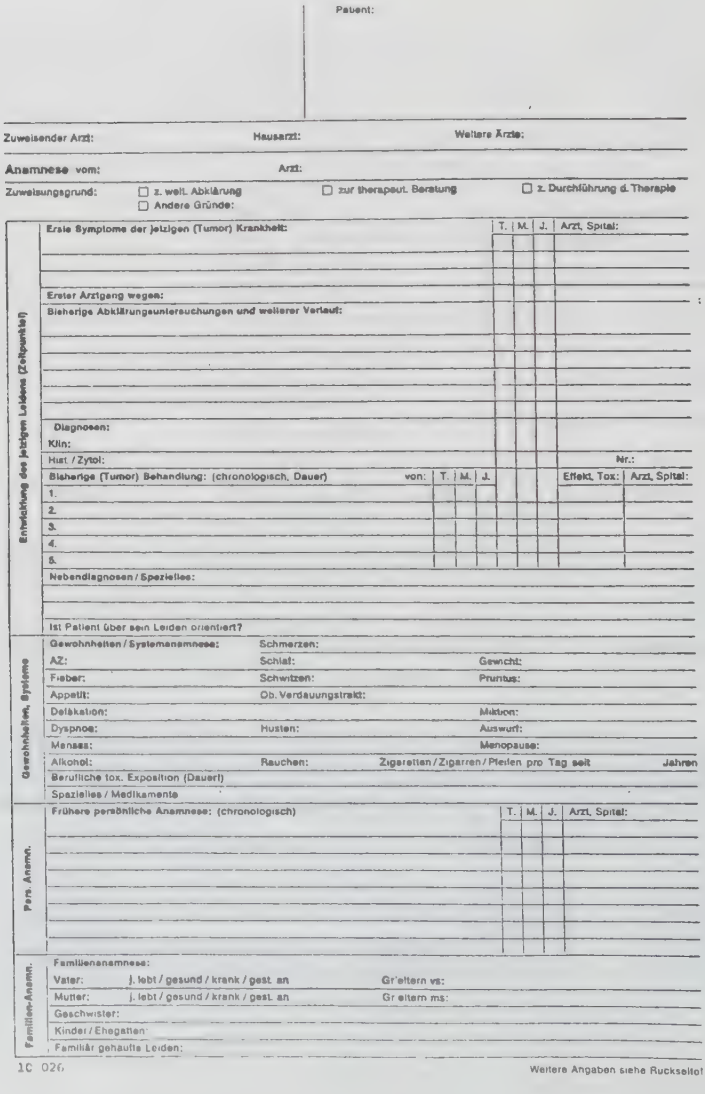
Angewandt wurden 4 Cytostatikakombinationen (CMF, LMF, VCMFP, VLMFP). Im folgenden soll zum besseren Verständnis hautsächlich von Cytostatikaschemata gesprochen werden. Diese ergeben sich aus Cytostatikakombination und Cyclusdauer und werden wie folgt zusammengefaßt:

CMF/LMF	über 6 bis 9 Cyclen	= CMF
VCMFP/VLMFP	über 6 bis 9 Cyclen	= VCMFP
CMF/VCMFP	über 4 bis 6 Wochen kontinuierlich	= KP

(KP = Kurzprogramm)

2.2.3 Protokollierung

Die Patientinnendaten wurden von den behandelnden Ärzten auf standardisierten Erfassungsbogen protokolliert.



Patient:

Zuweisender Arzt: Hausarzt: Weitere Ärzte:

Anamnese vom: Arzt:

Zuweisungsgrund: ☐ z. weit. Abklärung ☐ zur therapeut. Beratung ☐ z. Durchführung d. Therapie
☐ Andere Gründe:

Entwicklung des jetzigen Leidens (Zeitpunkte!)

Erste Symptome der jetzigen (Tumor) Krankheit: | T. | M. | J. | Arzt, Spital:

Erster Arztgang wegen:

Bisherige Abklärungsuntersuchungen und weiterer Verlauf:

Diagnosen:
Klin:
Hist. / Zytol: Nr.:

Bisherige (Tumor) Behandlung: (chronologisch, Dauer) von: T. | M. | J. | Effekt, Tox: | Arzt, Spital:
1.
2.
3.
4.
5.

Nebendiagnosen / Spezielles:

Ist Patient über sein Leiden orientiert?

Gewohnheiten, Systeme

Gewohnheiten / Systemanamnese: Schmerzen:
AZ: Schlaf: Gewicht:
Fieber: Schwitzen: Pruritus:
Appetit: Ob. Verdauungstrakt:
Defäkation: Miktion:
Dyspnoe: Husten: Auswurf:
Menses: Menopause:
Alkohol: Rauchen: Zigaretten / Zigarren / Pfeifen pro Tag seit Jahren
Berufliche tox. Exposition (Dauer!)
Spezielles / Medikamente

Pers. Anamn.

Frühere persönliche Anamnese: (chronologisch) | T. | M. | J. | Arzt, Spital:

Familien-Anamn.

Familienanamnese:
Vater: j. lebt / gesund / krank / gest. an Gr'eltern vs:
Mutter: j. lebt / gesund / krank / gest. an Gr'eltern ms:
Geschwister:
Kinder / Ehegatten:
Familiär gehäufte Leiden:

10 026

Weitere Angaben siehe Rückseite!

2.2.4 Betreuung und Umgang mit Nebenwirkungen

Die Therapie und Betreuung war während der 5 Jahre von denselben 2 Ärzten gewährleistet. Vor Beginn der Therapie wurde sowohl über die zu erwartenden Nebenwirkungen als auch über mögliche Prognosebesserung aufgeklärt. Während der Cyclen erfolgte alle 2-4 Wochen körperliche Untersuchung. Vor der parenteralen Therapie wurde jeweils Hb, Leukocyten und Thrombocyten zur eventuell notwendigen Dosismodifikation kontrolliert. In 1-3 Monatsabständen erfolgte die Kontrolle von Kreatinin, SGOT, alkalischer Phosphatase und Calzium.

Zusätzlich Therapie bestand in antiemetischer und eventuell anxiolytischer Medikation.

Tabelle 7

Zusätzliche Therapie:
Antiemetika, bei Bedarf Anxiolytika (einzeln oder kombiniert)

	Tage				
	-4	-3	-2	-1	1
Neurocil(R) 10 mg				++	+
Torecan(R) 2 x 6.5 mg/die				+	
Paspertin(R) 1-2 mg/kg KG i.v. alle 30 min während Cyt.-Infusion					+
oder 40 Tropfen vor dem Essen					+
Dexamethason 4-16 mg i.v.					+
Lexotanil(R) 2-6 mg/die	+	+	+	+	

Bei Auftreten von Nebenwirkungen galten folgende Regeln:

1. Kreatininanstieg über Normbereich: Abbruch
2. Transaminasenanstieg auf den doppelten Normwert: Abbruch
3. starke cystitische Beschwerden: Cyclophosphamidreduktion oder Ersetzen durch Chlorambucil
4. schwere Stomatitis: Methotrexatpause oder Reduktion
5. Thromophlebitis: Dosisreduktion gesamt
6. Andere spezifische Toxizitäten: Dosisreduktionen oder Abbruch
7. Myelosuppression (1. und 2. Grades) (6,33):

   Toxizitätstufe 1
   Leukocyten < 4000, Thrombocyten < 130000
   Maßnahmen: 1-2 Wochen abwarten bis zur Erholung auf Normalwerte, bei Nichterholung Dosisreduktion

   Toxizitätsstufe 2

   Leukocyten < 2500, Thrombocyten < 75000
   Maßnahmen: 1-2 Wochen abwarten bis Erholung
   auf Toxizitätsstufe 1: Dosisreduktion
   bei Erholung auf Normalwerte: Volldosen
   bei Verbleib in Toxizitätsstufe 2: Therapieabbruch

2.2.5 Datensammlung

Die Datensammlung erfolgte aus den in den Protokollen 1 und 2 erhobenen Daten. Histopathologischer Befund und OP-Bericht wurden anhand der Kopie des Originals kontrolliert. Für die Studie wurden folgende Daten erhoben:

1. Alter der Patientinnen bei Operation, Ort der OP, Tag der OP
2. Beginn der Adjuvanstherapien (Chemo- und Strahlentherapie)
3. Pathohistologisches Stadium und Lage des Tumors
4. Familienanamnese (Auftreten von Karzinomen)
5. Art der Cytostatikakombination
   geplante Dosis der Einzelsubstanzen
   prozentuale Angaben der erreichten Dosis der Einzelsubstanzen von der geplanten Dosis
   prozentuale Angaben der erreichten Dosis der Cytostatikakombination von der geplanten Dosis
6. Therapiedauer (erreicht und geplant)
7. Zusätzlichen Strahlentherapie
8. Gewichtsverhalten unter Adjuvanstherapie
9. aufgetretene Nebenwirkungen
10. Bemerkungen zum seelichen Befinden der Patientinnen aus den begleitenden ärztlichen Konsultationen.

2.3 Statistischer Teil

Die geplante Auswertung wurde mit Hilfe eines Großrechners durchgeführt.

2.3.1 Gruppenbildung

Zur Auswertung der behandelten 128 Patientinnen wurden Gruppen gebildet. 12 Patientinnen, die die Therapie abbrachen, wurden aus der Gesamtgruppe herausgenommen und gesondert berücksichtigt. 116 Patientinnen beendeten die Therapie und waren somit für die gestellten Fragen auswertbar.

Tabelle 8

Zusammenfassende Übersicht

	CMF	VCMFP	KP	Gesamt
n untersucht	47	64	19	130
n ausgewertet'	46	63	19	128
n Therapie beendet	14	41	10	65
n Therapie modifiziert''	28	17	6	51
n Therapie abgebrochen	4	5	3	12
mittleres Alter	56,33	50,21	61,63	54,06
prä-/postmenopausal	21/26	35/28	6/12	62/66
(davon Therapieabbruch)	(2/2)	(3/2)	(2/1)	(7/5)
zusätzliche Bestrahlung	9	30	1	40

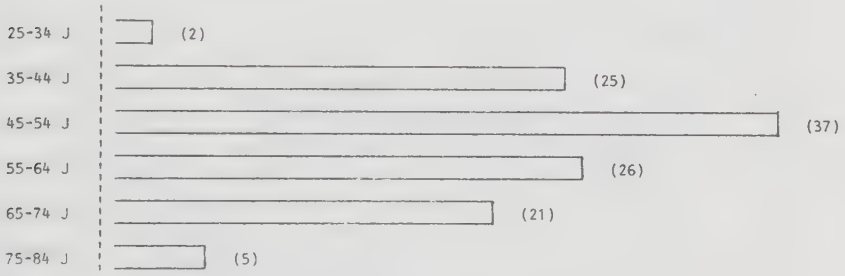
' 2 Patientinnen konnten wegen Ortswechsels nicht ausgewertet werden
'' Dosisbereich unter 85 %

Altersverteilung

Das mittlere Alter lag bei 54 Jahren (Stddev. 11,82, Range 18-82 Jahre). 90 Patientinnen waren < 65 Jahre und 26 Patientinnen ≥ 65 Jahre. Folgende Abbildung zeigt die Altersverteilung in 10er Klassen.

Abbildung 6

Alter in 10er Klassen (n = 116)



Im Gesamtkollektiv (Therapieabbrüche nicht berücksichtigt) waren 55 Patientinnen prä- und 61 Patientinnen postmenopausal (Prämenopausal: bis ≥ 12 Monate nach letzter Regel).

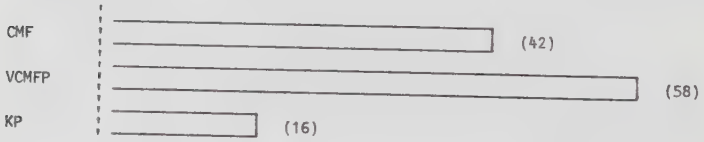
Cytostatikaschemataverteilung

Wie unter 2.2.2 ausgeführt, wurden 3 Gruppen von Cytostatikaschemata geteilt und untersucht.

Folgende Abbildung zeigt die Aufteilung in die 3 Cytostatikaschemata bei 116 Patientinnen.

Abbildung 7

Cytostatikaschema (n = 116)

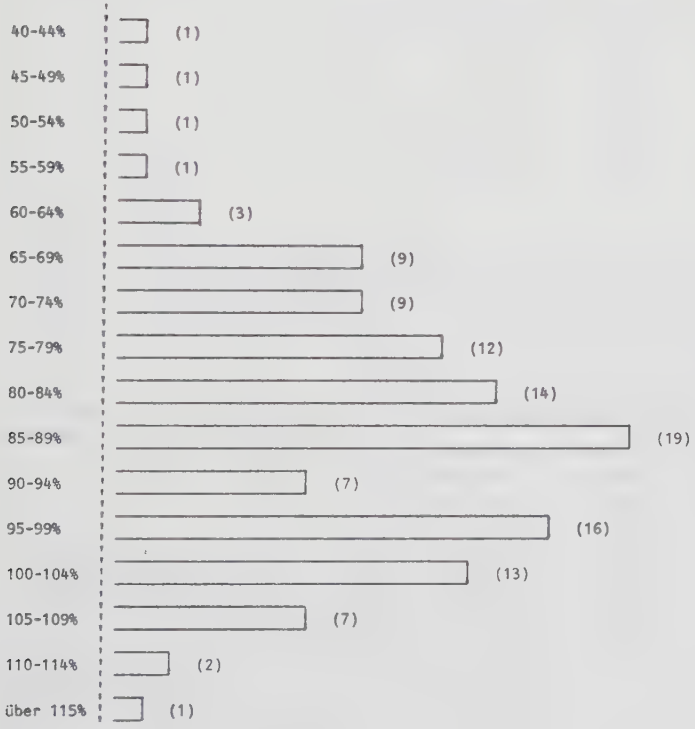


Dosisverteilung

Die mittlere erreichte Dosis lag bei 86.017% (Stddev. 14.99, Range 42-139%). Die Häufigkeit der erreichten Dosen in 5%-Klassen ist normal verteilt.

Abbildung 8

Dosis in 5%-Klassen (n = 116)



Mittlere Dosis und mittleres Alter

Für die 3 Cytostatikaschemata ist die jeweilige mittlere Dosis aus der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9

Cytostatikaschema und mittlere Dosis

Cytostatika-Schema	mittlere Dosis %	Standard-abweichung %	n
CMF	77,83	15,08	42
VCMFP	90,36	11,66	58
KP	91,75	17,63	16
Gesamt	86,02	15,00	116

Das jeweilige mittlere Alter ist wie folgt:

Tabelle 10

Cytostatikaschema und mittleres Alter

Cytostatika-Schema	mittleres Alter	Standard-abweichung %	n
CMF	56,33	11,64	42
VCMFP	50,21	11,16	58
KP	61,63	9,77	16
Gesamt	54,00	11,82	116

Verteilung der Dosisbereiche

Die von der geplanten Volldosis erreichte Dosis in % wurde in 3 Dosisbereiche eingeteilt, die den Dosisbereichen 1-3 von Bonadonna (6) entsprechen.

Dosisbereich 1: 0 - 64 %
Dosisbereich 2: 65 - 84 %
Dosisbereich 3: $\geq$ 85 %

Verteilung der erreichten Dosisbereiche:

Abbildung 9

Dosisbereiche in % (n = 116)

Mittleres Alter in den 3 Dosisbereichen:

Tabelle 11

Dosisbereich und mittleres Alter

Dosis-bereich	mittleres Alter	Standard-abweichung	n
0-64 %	67,43	5,44	7
65-84 %	57,77	11,74	44
ab 85 %	50,00	10,50	65
Gesamt	54,00	11,82	116

2.3.2 Statistische Prüfung der Dosis auf Altersabhängigkeit

Altersabhängigkeit der Dosis im Gesamtkollektiv

Anschließend an die Vorstellung der Gruppen und allgemeine Mittelwerte sollen die Methoden dargestellt werden, mit denen die Frage nach Altersabhängigkeit der erreichbaren Dosis untersucht wurde.

Chi-Quadrat-Test für bis 64 und ab 65 Jahre

Zunächst sollte mit dem Chi-Quadrat-Test gezeigt werden, daß die Patientinnen $\geq$ 65 Jahre (n = 26) und < 65 Jahre (n = 90) bezüglich der erreichten Dosis vergleichbar sind.

Abbildung 10

Chi-Quadrat-Test auf Dosis-Altersabhängigkeit (Gesamtkollektiv)

Dosisbereich	bis 64 Jahre	ab 65 Jahre	Gesamt
0 - 64 %	2	5	7
65 - 84 %	29	15	44
ab 85 %	59	6	65
Gesamt	90	26	116

p = 0,0001

Der berechnete Chi-Quadrat-Wert ist hoch signifikant (p = 0.0001), d.h. die Verteilung der Zahlen ist nicht mehr zufällig erklärbar. Die dargestellte Verteilung zeigt eine Altersabhängigkeit:

In den niedrigen Dosisbereichen finden sich vermehrt ältere Patientinnen, jüngere erreichen höhere Dosen. Die Optimaldosis von $\geq$ 85% erreichten 65.6% der Patientinnen < 65 Jahre und nur 23.1% der Patientinnen $\geq$ 65 Jahre. Hierzu Tabelle 12, die die Abnahme der erreichten Dosis bei zunehmendem Alter verdeutlicht (Altersgruppen in 10er Klassen):

Tabelle 12

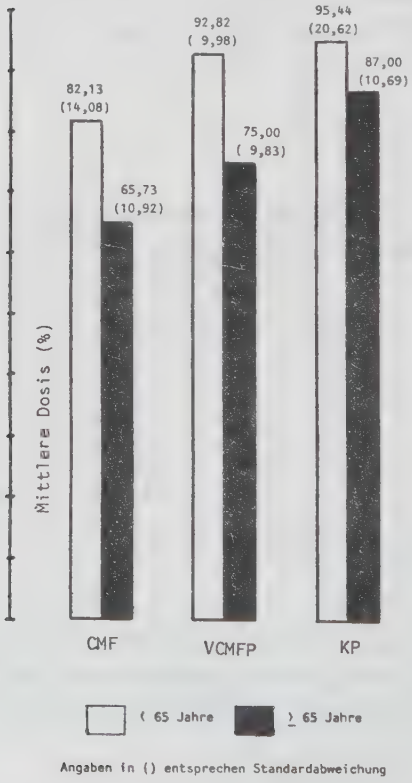
Altersgruppe und mittlere Dosis

Alters-gruppe/Jahre	mittlere Dosis	Standard-abweichung	n
25 - 34	106,50	0,71	2
35 - 44	90,84	10,29	25
45 - 54	89,95	14,34	37
55 - 64	85,92	15,34	26
65 - 74	74,81	12,83	21
75 - 84	72,20	17,15	5
Gesamt	86,02	15,00	116

Auch die Untersuchung der einzelnen Cytostatikaschemata auf erreichte Dosen zeigt in die 2 Altersgruppen aufgeteilt, daß jüngere Patientinnen höhere Dosen erreichen.

Abbildung 11

Mittlere Dosis (%)
für Patientinnen bis 64 Jahre und ab 65 Jahre
für die 3 Cytostatikaschemata



Angaben in () entsprechen Standardabweichung

Entsprechend ergab sich im Chi-Quadrat-Test für Dosisbereiche der 0-55 jährigen und ab 56 jährigen Patientinnen auch eine hohe Signifikanz ($p = 0.0006$)

Auch hier gilt, daß die älteren Patientinnen über 56 Jahre noch geringere Dosen als die jüngeren erreichen.

Da die Altersgrenze zwischen prä- und postmenopausal ungefähr bei 55 Jahren liegt, zeigt der Chi-Quadrat-Test hier eine ähnliche Verteilung ($p = 0.0007$). Auch der durchgeführte T-Test zeigt, daß die älteren bzw. postmenopausalen Patientinnen im Durchschnitt weniger Gesamtdosis erhalten haben. Der Dosisunterschied ist hierbei für die prä- und postmenopausalen, die über und unter 55 jährigen und auch für die über und unter 65 jährigen Patientinnen hoch signifikant ($p = 0.0004$).

Altersabhängigkeit der Dosis für jedes Cytostatikaschema

Nachdem der Chi-Quadrat-Test nun in der Gesamtgruppe aller Cytostatikaschemata eine Altersabhängigkeit der erreichen Dosis erwiesen hat, soll noch für jedes der 3 Cytostatikaschemata das gleiche geprüft werden. Um die für den Chi-Quadrat-Test notwendige Randverteilung mit Fallzahlen möglichst nicht unter 10 zu gewährleisten, wurden die Dosisbereiche 0-64% und 65-84% zusammengefaßt:

Abbildung 12

Chi-Quadrat-Test auf Dosis-Altersabhängigkeit (CMF)

Dosisbereich	bis 64 Jahre	ab 65 Jahre	Gesamt
0 - 84 %	17	11	28
ab 85 %	14	-	14
Gesamt	31	11	42

$p = 0,0063$

Abbildung 13

Chi-Quadrat-Test auf Dosis-Altersabhängigkeit (VCMFP)

Dosisbereich	bis 64 Jahre	ab 65 Jahre	Gesamt
0 - 84 %	10	7	17
ab 85 %	40	1	41
Gesamt	50	8	58

p = 0,0001

Abbildung 14

Chi-Quadrat-Test auf Dosis-Altersabhängigkeit (KP)

Dosisbereich	bis 64 Jahre	ab 65 Jahre	Gesamt
0 - 84 %	4	2	6
ab 85 %	5	5	10
Gesamt	9	7	16

p = 0,2736

Für CMF/VCMFP ergibt sich auch wieder eine hohe bzw. mittlere Signifikanz. Nur der Chi-Quadrat-Test für das Kurzprogramm ist nicht mehr signifikant, weil die Fallzahl zu klein ist.

Eine Korrelationsberechnung zwischen Alter und Dosis wird ergänzend durchgeführt. Die benutzte Korrelation nach Spearman ist unabhängig von einer Normalverteilung und wurde für die 3 Cytostatikaschemata berechnet.

CMF: Es besteht eine gute Korrelation mit -0.522 bei einer hohen Signifikanz ($p = 0.0004$).

VCMFP: Eine mäßige negative Korrelation (-0.316) mit einer schwachen Signifikanz ($p = 0.015$).

KP: Für die bestehende Signifikanz von $p = 0.322$ ergibt sich keine eindeutige Korrelation (-0.264, $n = 16$).

D.h. in allen Gruppen errechnet sich eine negative Korrelation. Am offensichtlichsten für CMF/VCMFP, für KP nicht mehr signifikant, jedoch mit derselben Tendenz: Bei steigendem Alter fällt die erreichte Dosis.

2.3.3 Statistische Prüfung der Dosis auf Abhängigkeit vom Cytostatikaschema

Nachdem die Altersabhängigkeit der Dosis bewiesen worden ist, soll untersucht werden, ob die Wahl des Cytostatikaschemas die erreichte Dosis beeinflußt bzw. ob die Dosis abhängig vom verwendeten Schema ist.

Die mittleren Dosen sind unterschiedlich in den 3 Cytostatikaschemata, jedoch ist auch das mittlere Alter bei Therapiebeginn unterschiedlich (Tabelle 9, 10), so daß folgende Fragen geklärt werden sollen:

1. Sind die Unterschiede der mittleren Dosen in den 3 Cytostatikaschemata signifikant unter Berücksichtigung der Standardabweichung?
2. Sind die Unterschiede des mittleren Alters signifikant unter Berücksichtigung der Standardabweichung?

Statistisch können zur Klärung solcher Fragestellungen die Varianzanalyse (F-Test) oder der Kruskal-Wallis-Test (KWT) benutzt werden. Beide prüfen Mittelwertunterschiede auf Signifikanzen. Der F-Test setzt jedoch im Gegensatz zum KWT eine Normalverteilung voraus.

In Abbildung 6 und 8 lassen sich angenäherte Normalverteilungen erkennen. Die statistische Prüfung auf Normalverteilung mit den Kolmogorov-Smirnov-Test ergibt für die Dosis eine gute Anpassung an die Normalverteilung, während das Alter nur angenähert einer Normalverteilung entspricht. Im Folgenden soll deshalb vor allem der KWT berücksichtigt werden.

Sowohl der F-Test als auch der KWT ergeben, daß Alter- und Dosismittelwerte bei allen Patientinnen signifikant unterschiedlich in den Cytostatikaschemata sind:

Dosismittelwerte: $p = 0.000$ (F-Test und KWT)
Altersmittelwerte: $p = 0.001$ (F-Test und KWT)

Es kann bisher also nur festgestellt werden, daß die erreichte Dosis sowohl abhängig vom Alter als auch vom angewandten Cytostatikaschema ist.

Ob jedoch die höhere mittlere Dosis von VCMFP auch altersunabhängig erreicht worden ist, wird im Folgenden untersucht:

Es werden Altersgruppen in allen 3 Cytostatikaschemata gebildet, in denen keine signifikanten Altersunterschiede auftreten. In folgenden Gruppen ist dies der Fall:

Altersgruppe 45-54 Jahre:	Altersunterschied	p = 0.867 (KWT)
	Dosisunterschied	p = 0.183 (KWT)
Altersgruppe 55-64 Jahre:	Altersunterschied	p = 0.409 (KWT)
	Dosisunterschied	p = 0.011 (KWT)
Altersgruppe 65-84 Jahre:	Altersunterschied	p = 0.839 (KWT)
	Dosisunterschied	p = 0.003 (KWT)

Für die Altersgruppen ab 55 Jahre ist also das Alter homogen und ein signifikanter Dosisunterschied in den 3 Cytostatikaschemata zu erkennen. Bei den 45-54 jährigen ist zwar auch das Alter homogen, jedoch sind die Dosisunterschiede nicht eindeutig signifikant, was auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ist.

Welches der 3 Cytostatikaschemata nun signifikant unterschiedliche Dosen ermöglicht, soll anhand des Wilcoxon-Rang-Testes (normalverteilungsunabhängig) getestet werden. Dies wurde an den obigen Altersgruppen durchgeführt (Tabelle 13).

Es ist in den obigen Altersklassen ein signifikanter Unterschied der erreichten Dosis zwischen CMF und VCMFP erkennbar, und zwar zugunsten von VCMFP. Das Kurzprogramm ist signifikant höher dosiert als CMF oder VCMFP bei den 65-84 jährigen. Bei den 55-64 jährigen ist VCMFP und KP besser als CMF, jedoch nur signifikant für VCMFP.

Tabelle 13

Prüfung der Dosisunterschiede auf Signifikanz im Wilcoxon-Rang-Test

Altersgruppe	Cytostatikaschema CMF vs VCMFP	Cytostatikaschema VCMFP vs KP	Cytostatikaschema CMF vs KP
45 - 54 Jahre 1: n = 14 2: n = 19 3: n = 4	p = 0.0771 DMR 1: 13.50 DMR 2: 19.58	p = 0.725 DMR 2: 11.76 DMR 3: 13.13	p = 0.3275 DMR 1: 11.88 DMR 3: 8.82
55 - 64 Jahre 1: n = 10 2: n = 11 3: n = 5	p = 0.0021 DMR 1: 6.8 DMR 2: 14.8	p = 0.82 DMR 2: 8.68 DMR 3: 8.1	p = 0.075 DMR 1: 6.55 DMR 3: 10.9
65 - 84 Jahre 1: n = 11 2: n = 8 3: n = 7	p = 0.04 DMR 1: 7.77 DMR 2: 13.06	p = 0.04 DMR 2: 5.75 DMR 3: 10.57	p = 0.0019 DMR 1: 6.55 DMR 3: 14.14

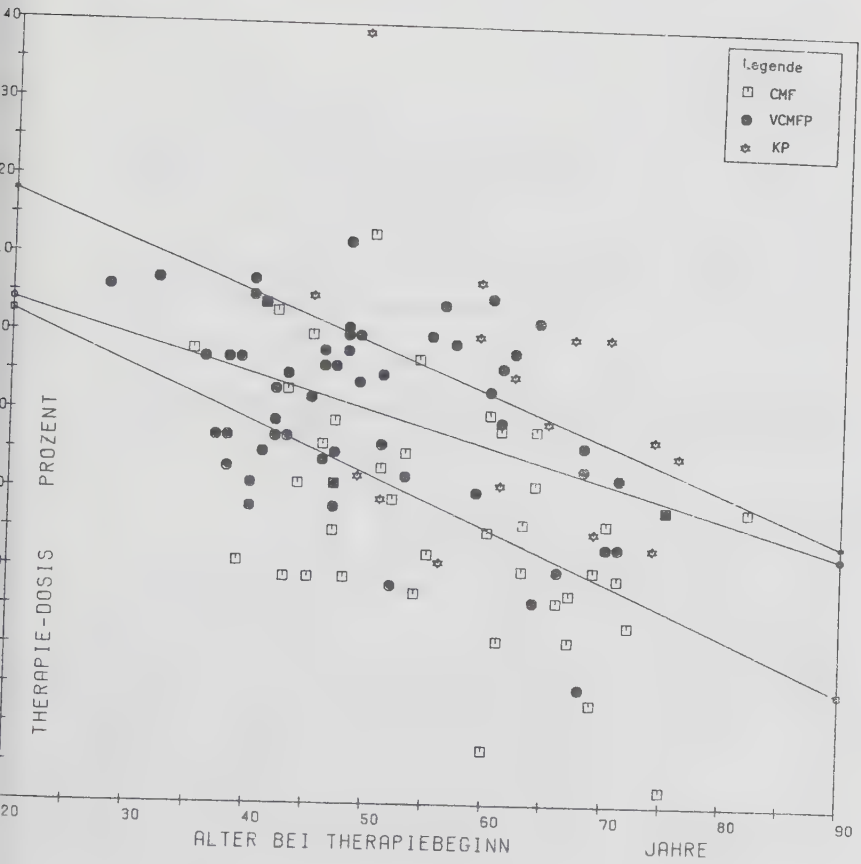
DMR = Dose Mean Rang

Der Trend, daß VCMFP und KP höhere Dosen erzielten, läßt sich auch in der Altersgruppe 45-54 Jahre beobachten, obwohl die sehr unterschiedlichen Fallzahlen keine Signifikanzen ergeben. Es darf also behauptet werden, daß die Applikation von VCMFP in diesem Patientenkollektiv zu höheren Gesamtdosen führte. Außerdem erreichen die Kurztherapien (KP) bei älteren und jüngeren Patientinnen hohe Dosisbereiche. In allen Cytostatikaschemata erreichen ältere Patientinnen im Durchschnitt geringere Gesamtdosen als jüngere.

Diese Ergebnisse werden graphisch anschaulich durch eine Regressionsanalyse, die berechnet wurde, da man von einer angenäherten Normalverteilung ausgehen darf (Abb. 15).

Abbildung 15

Dosis-Alters-Verteilung der Therapieschemen



3. Ergebnisse

3.1 Statistische Berechnung

Die statistische Berechnung erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Die erreichbare Dosis ist eindeutig abhängig vom Alter. Ältere Patientinnen erreichen seltener Gesamtdosen $\geq$ 85%. Dies gilt auch für postmenopausale Patientinnen.

   Die Altersabhängigkeit gilt für alle Cytostatikaschemata.

2. Bei VCMFP sind höhere Cytostatikadosen erreichbar. Schon über 55 Jährige erreichen mit CMF nicht mehr die 85%-Dosis-Grenze.

3. Kurztherapien sind besser verträglich als Therapien über 6-9 Cyclen und lassen auch bei Patientinnen $\geq$ 65 Jahre Dosen über 85% zu.

4. Tabelle 14 zeigt, welche Dosen in unterschiedlichen Altersgruppen erreicht werden konnten.

Tabelle 14

Mittlere erreichte Dosen mit Standardabweichung (STD) für jedes Cytostatikaschema und das Gesamtkollektiv in 4 Altersgruppen

Schema	25-44 (STD)	45-54 (STD)	55-64 (STD)	65-84 (STD)	Gesamt (STD)
CMF	88,43 (14,7)	84,21 (12,9)	74,80 (13,4)	65,73 (10,9)	77,83 (15,1)
VCMFP	93,25 (9,1)	91,79 (10,3)	93,82 (11,7)	75,00 (9,8)	90,36 (11,7)
KP		101,25 (27,7)	90,80 (14,6)	87,00 (10,7)	91,75 (17,1)
Gesamt	92,00 (10,7)	89,95 (14,3)	85,92 (15,3)	74,31 (13,4)	86,02 (15,0)

3.2 Toxizität der Einzelsubstanzen

Aus den Gründen für Dosisreduktion ergibt sich die Frage nach den die Toxizität verursachenden Einzelsubstanzen. Vorausgesetzt wird, daß Dosisreduktion Folge von Toxizität ist. Jede Einzelsubstanz hat spezifische Nebenwirkungen (22) (Tabelle 15).

Tabelle 15

Toxische Nebenwirkungen

Präparat	Toxische Nebenwirkungen (19)
V	Neurotoxizität (periphere Neuropathie: Schwäche, Myalgien, Krämpfe, motorische Störungen, Neuralgien, Obstipation, paralytischer Ileus), geringgradige Myelosuppression, Alopecie
C	Myelosuppression (besonders Leukopenie), hämorrhagische Cystitis, Dysurie, Alopecie, gastrointestinale Störungen, Pneumonitis, Amenorrhoe, Urticaria
L	Myelosuppression, gastrointestinale Störungen (geringgradig), selten Leber- und ZNS-Störung, Lungenfibrose, Alveolardysplasie
M	Myelosuppression, gastrointestinale Störungen (Glossitis, Pharyngitis, Stomatitis, Schleimhautulzerationen, Diarrhoe), Leber- und Nierentoxizität, Hautreaktionen, Alopecie, ZNS-Effekte
F	Myelosuppression, gastrointestinale Störungen (Glossitis, Stomatitis, Diarrhoe), Hautreaktionen, ZNS-Toxizität (Ataxie, Depression, Nystagmus, Schwindel, evtl.Krämpfe), Cave bei Nieren- und Leberstörung

Diese theoretisch zu erwartenden Nebenwirkungen treten nun in unterschiedlicher Häufigkeit auf. Um in diesem Patientenkollektiv eine Toxizitätsrangfolge erstellen zu können, wird folgende These aufgestellt:

Je häufiger ein Medikament der Kombination einzeln reduziert werden mußte, um so stärker war die Nebenwirkung des betreffenden Medikaments im Vordergrund (Tabelle 16).

Tabelle 16

Dosisreduktionen der Präparate
(in () angegebene Zahlen = kombinierte Reduktionen)

Kombination	n	C	L	M	F	V
CMF	32	10(10)	-	38(34)	30(29)	-
LMF	25	-	20(20)			
VCMFP	64	15(14)	-	33(31)	25(25)	17(8)
VLMFP	7	-	7(7)			

Hierzu wurde unabhängig von der Zyklusdauer die Applikationshäufigkeit der Chemotherapiekombinationen bestimmt (n) und dann für jedes einzelne Cytostatikum die Zahl der Reduktionen einzeln oder in Kombination (Angaben in Klammern) angegeben.

Meistens wurden die Medikamente kombiniert reduziert (z.B. CM, FM, CMF). Einzig Methotrexat wurde allein und in Kombination am häufigsten reduziert. Entsprechend der Häufigkeit der verursachten Nebenwirkungen folgen dann Fluorouracil, Vincristin und Cyclophosphamid. Leukeran, obwohl als Ersatzpräparat benutzt, wurde trotzdem in fast allen Fällen reduziert.

3.3 Gründe für Dosisreduktion

Bei der Patientinnen, die bezüglich der erreichten Gesamtdosis unter 85% lagen (n = 51), wurde untersucht, welche Nebenwirkungen zur Dosisreduktion geführt hatten. Es ergaben sich folgende Gründe, die auch kombiniert auftraten (Mehrfachnennungen).

Tabelle 17

Gründe für Dosisreduktion (altersunabhängig)

Dosisreduktion wegen	n	%
Leukopenie	30	58,82
Thrombopenie	4	7,84
Stomatitis	5	9,80
Hepatotoxizität	2	3,92
Nephrotoxizität	3	5,88
Hämorrhag.Cystitis	1	1,96
Dysurie	3	5,88
Thrombophlebitis	2	3,92
Neurotoxizität	1	1,96
Depression	1	1,96
Infektion rezidiv.	3	5,88
Fehlerhafte Dosis	2	3,92
Reduzierte Dosis	9	9,80
Übelkeit, Erbrechen	11	21,57
Rhinitis/Konjunktivitis	1	1,96
Erythema nodosum	1	1,96

3.4 Gründe für Dosisreduktion altersabhängig (< 65 und ≥ 65 Jahre)

Anschließend an die Darstellung der Nebenwirkungen aller dosisreduzierten Patientinnen sollen die Nebenwirkungen altersabhängig aufgeschlüsselt werden (Tabelle 18). Danach wird untersucht, ob speziell die Myelotoxizität altersabhängig unterschiedlich auftritt.

Tabelle 18

Gründe für Dosisreduktion (altersabhängig)

Dosisbereich		65-84 %		0-64 %	
Alter		bis 64 Jahre	über 64 Jahre	bis 64 Jahre	über 64 Jahre
Myelotoxizität ges.		22	8	1	3
Leukopenie leicht		5	1	1	2
Leukopenie 1°		5	1	-	-
Leukopenie 2°		9	5	-	1
Thrombopenie 1°		1	-	-	-
Thrombopenie 2°		2	1	-	-
Stomatitis		3	2	-	-
Hepatotoxizität		2	-	-	-
Nephrotoxizität		2	-	1*	-
Hämorrhag.Cystitis		1	-	-	-
Dysurie		2	1	-	-
Thrombophlebitis		-	1	-	1
Neurotoxizität		1	-	-	-
Depression		1	-	-	-
Infektion rezidiv.		1	1	-	1
Fehlerhafte Dosis		2	-	-	-
Reduzierte Dosis		2	5	-	2
Übelkeit, Erbrechen		6	3	-	2
n-dosisreduziert	51	29	15	2	5
Myelotox. gesamt	34	22	8	1	3
Leukopenie	30	19	7	1	3

* vorbestehend

Es ist erkennbar, daß die Myelotoxizität bei den 31 Patientinnen unter 65 Jahre 23 mal und bei den 20 Patientinnen ab 65 Jahre 11 mal eine Dosisreduktion erforderlich machte. In beiden Altersgruppen ist demnach die Myelotoxizität sehr häufig der Grund für Dosismodifikation.

Will man nun die Frage nach Altersabhängigkeit der Myelotoxizität beantworten, so müssen zusätzlich noch andere Konsequenzen berücksichtigt werden.

Zunächst führt eine aufgetretene Myelotoxizität zur Dosisreduktion während der Cyclen (dies zeigen die Zahlen in Tabelle 18). Daneben wurde, bei zu befürchtender Myelotoxizität, in 9 Fällen die Dosis von vornherein reduziert. Außerdem führte aufgetretene Myelotoxizität in 7 Fällen zum Abbruch der Therapie. Für das gesamte Patientenkollektiv ergeben sich folgende Zahlen.

Tabelle 19

Myelotoxizität und Dosis

	bis 64 Jahre	ab 65 Jahre	Gesamt
alle Patientinnen	102	26	128
Dosisreduktion und Therapieabbrüche	43	20	63
wegen Myelotoxizität			
Dosisreduktion	23	11	34
Dosisreduktion von Beginn (befürchtete Myelotoxizität)	2	7	9
Therapieabbruch	7	-	7
Myelotoxizität gesamt	32	18	50

Im Gesamtkollektiv kam es hiernach bei den 102 Patientinnen < 65 Jahre 32 mal zu myelotoxischen Komplikationen und bei den 26 Patientinnen ≥ 65 Jahre in 18 Fällen. Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test ergibt hier eine signifikante Verteilung (p = 0.001) für das häufigere Auftreten von Myelotoxizität bei Patientinnen ≥ 65 Jahre.

3.5 Gewichtsverhalten unter Cytostatikatherapie

Das Gewichtsverhalten wurde bestimmt durch die Differenz des Gewichts zu Beginn und nach Abschluß der Chemotherapie. Die abgebrochenen Therapien wurden nicht berücksichtigt. Fehlende Gewichtsangaben nach Abschluß der Therapie lagen vor bei 3 der 42 mit CMF, bei 4 der 49 mit VCMFP und bei 4 der 16 mit KP behandelten Patientinnen. Im Durchschnitt war eine mäßige Gewichtszunahme von 2.6 kg unter Therapie zu beobachten. Tabelle 20 zeigt die mittlere Gewichtsänderung mit Standardabweichung und Streuung unter Chemotherapie

Tabelle 20

Mittlere Gewichtsänderung mit Standardabweichung (STD) und Streuung

	CMF	VCMFP	KP
Mittl. Gewichtsänderung (kg)	+2,63	+2,74	+0,92
STD	(2,96)	(5,21)	(2,94)
Streuung (kg)	-4/+9	-10/+18	-5/+5
ausgewertet	n = 39	n = 54	n = 12
fehlende Angaben	n = 3	n = 4	n = 4
Therapieabbruch	n = 4	n = 5	n = 3
Gesamt	n = 46	n = 63	n = 19

Extreme Gewichtszunahme trat unter VCMFP auf:
3 Patientinnen je 15 kg, 1 Patientin 18 kg und 1 Patientin 11 kg.

Eine extreme Gewichtsabnahme trat unter VCMFP von 79 auf 59 kg auf

Das Gewichtsverhalten unter CMF und KP war, wie Standardabweichung und Streuung zeigen, vergleichsweise nicht so auffällig.

3.6 Strahlentherapie

Eine zusätzliche Strahlentherapie erhielten 40 Patientinnen, die unter 2.2.1 näher dargestellt wurden. Die mittlere erreichte Dosis war 81%, das Durchschnittsalter betrug 50.5 Jahre. Insgesamt erfolgten 6 Abbrüche in dieser Gruppe (wegen: toxische Hepatitis n = 2, Leukopenie n = 3, subjektiver Grund n = 1).

D.h. Abbrüche erfolgen häufiger bei Patientinnen unter zusätzlicher Strahlentherapie.

3.7 Therapieabbrüche

Abgebrochen wurde die adjuvante Chemothrapie, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten. Dies war hier in erster Linie schwere Myelotoxizität. Dreimal führte der subjektive Wunsch der Patientin zum Abbruch. Die Verteilung und Prozentzahl der Abbrüche sind der Tabelle 21 zu entnehmen. Auffallend ist, daß nur Patientinnen < 65 Jahre abbrachen und dreimal trotz Abbruch ≥ 80% der Gesamtdosis erreicht werden konnte. 7 der 12 Abbrüche erfolgten wegen Myelotoxizität.

Tabelle 21

Gründe für Therapieabbruch

	erreichte Dosis %	Alter	geplante Cyclen	Abbruch-cyclus
Leukopenie 1°	47	57	6	3
Leukopenie 1° hämorrhagische Cystitis	77	58	6	5
Leukopenie 2° Thrombopenie 2°	72	47	9	8
Leukopenie 2° Stomatitis	68	53	6	5
Leukopenie 2°	64	51	6	5
Leukopenie 1° Thrombopenie 2°	46	39	6	3
Leukopenie 2° Thrombose	48	54	6	3
Subjektiver Wunsch	44	63	6	4
Subjektiver Wunsch	89	40	6	5
Subjektiver Wunsch	104	52	3	3
Toxische Hepatitis	16	53	6	1
Aphonie	97	47	3	3

4. Diskussion
Welche Faktoren beeinflussen die erreichte Dosis?

4.1 Alter

Die erreichte Dosis bei der adjuvanten Chemotherapie ist in allen hier verwendeten Kombinationsschemata eindeutig altersabhängig (2.2.3).

4.1.1 Darstellung der relevanten Literatur

Eine Altersabhängigkeit wurde für CMF 1981 von Bonadonna und Valagussa festgestellt (6,10). Sie verglichen die erreichten CMF-Dosen von 262 prämenopausalen mit 187 postmenopausalen Patientinnen und stellten fest, daß die postmenopausalen Patientinnen häufiger $\leq$ 75% der Dosis erhielten. Von 35 Patientinnen $\geq$ 66 Jahren erhielten 32 (91%) eine Dosisreduktion. Die genaue Analyse der Gründe für Dosisreduktionen erbrachte erstaunliche Ergebnisse:

1. Dosisreduktion wegen Myelotoxizität war bei prämenopausaler Patientinnen häufiger als bei postmenopausalen.

2. Dosisreduktion wegen anderer Nebenwirkungen ohne Berücksichtigung der Myelotoxizität (Stomatitis, gastrointetinale Nebenwirkungen, Cystitis) war in beiden Gruppen gleich.

3. Die häufigere Dosireduktion bei postmenopausaler Patientinnen hatte folgende Gründe:
   a) bei 43 von 108 Patientinnen $\geq$ 60 Jahre
      wurde von vornherein Methotrexat und Fluorouracil reduziert. Dies wurde nach 5 Monaten Laufzeit der Studie eingeführt, um schwere und prolongierte Myelosuppression zu verhindern.
   b) anfänglich aufgetretene, jedoch überwundene Knochenmarksdepression.
   c) Weigerung zur weiteren Chemotherapie.

Als Fazit schließen Bonadonna et al. hieraus, daß zwar die erreichte Gesamtdosis altersabhängig ist, jedoch die Toxizität nicht vom Alter abhängt.

Es bleibt jedoch die Tatsache, daß bei 91% der über 66 jährigen die Gesamtdosis reduziert wurde, weil man schwere Myelosuppression befürchtete. Insofern kann zwar Aussage über die Gesamtgruppe der postmenopausalen Patientinnen gemacht werden, nicht jedoch über die spezielle Untergruppe $\geq$ 66 Jahre, die zum größten Teil gar nicht erst die ungekürzte Gesamtdosis appliziert bekamen.

1981 untersuchte die NSABP-Studie mit Wolmark (33) die Verträglichkeit der Kombination PMF (L-PAM, Methotrexat, und Fluorouracil). Sie stellten fest, daß ältere Patientinnen $\geq$ 50 Jahre das Cytostatikaschema genauso gut vertragen wie jüngere. Hierzu muß angemerkt werden, daß die Studie Patientinnen $\geq$ 70 Jahre ausschließt und die Altersgruppe 50-60 Jahre mit in die Gruppe der älteren einschließt. Die 50-60 jährigen vertragen die adjuvante Chemotherapie in dieser Studie fast genauso gut wie jüngere Patientinnen unter 50 Jahre. Die erhaltenen Ergebnisse können somit ein statistischer Effekt sein, der sich aus der Wahl der Altersgrenze zwischen jung und alt ergibt. Auch in der hier berichteten Studie zeigt sich bei der Altersgrenze 55 Jahre zwischen Jung und Alt eine Annäherung der erreichten Dosen. Es kommt hinzu, daß L-PAM ein besonders bei älteren besser verträgliches Medikament ist als Cyclophosphamid. Unberücksichtigt bleibt bei Wolmark, daß die Abbruchquote wegen aufgetretener Toxizität bei älteren leicht höher lag als bei den jungen Patientinnen (15.8% der älteren und 12,5% der jüngeren bei insgesamt 336 mit PMF behandelten Patientinnen).

Die Ludwig-Breast-Cancer-Group (50) führte eine Studie mit perioperativ begonnener adjuvanter CMF-Therapie mit Kontrollarm durch. Sie stellten fest, daß 30% der Patientinnen $\geq$ 50 Jahre toxische Nebenwirkungen hatten und nur 19% bei $\leq$ 50 Jahre (toxische Nebenwirkungen: schwere Myelosuppression, Antibiotika erfordernde systemische Infektionen, Wundheilungsstörungen, Stomatitis).

4.1.2 Ist die Myelotoxizität altersabhängig?

Ob nun speziell die Myelotoxizität im höheren Alter stärker auftritt, wird in der Literatur folgendermaßen beurteilt:

1. Bonadonna (6) stellt fest, daß die Myelotoxizität bei prämenopausalen Patientinnen häufiger auftritt als bei postmenopausalen.

2. Wolmark (33) beobachtet, daß ältere Frauen schneller Leukopenien entwickeln, jedoch meist nur 1. Grades. Dagegen neigen gerade jüngere Frauen zu Leukopenien 2. Grades.

Die Beobachtung von Bonadonna, daß Jüngere eher zu myelotoxischen Nebenwirkungen neigen, kann durch diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Die Aussage von Wolmark, daß Jüngere zu schwereren Graden der Myelotoxizität neigen, kann ebensowenig gestützt werden.

In dem vorliegenden Kollektiv zeigen die älteren Patientinnen signifikant häufiger myelotoxische Nebenwirkungen.

4.1.3 Ergebnisse dieser Studie

Zusammenfassend kann über die drei zitierten Studien im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie festgestellt werden:

Obereinstimmung besteht hinsichtlich der Beobachtung von Bonadonna, daß Ältere im Durchschnitt weniger die hohen CMF-Dosen erreichen.

Obereinstimmung besteht weiterhin mit den Ergebnissen von Wolmark: Der etwas höhere Anteil von Abbrüchen der Chemotherapie wegen Toxizität bei älteren Patientinnen zeigt, daß die Kombination PMF hier schlechter verträglich ist.

Die Ludwig-Breast-Cancer-Group bestätigt eine höhere Toxizität bei steigendem Lebensalter.

Hinweise auf eine starke Hämatotoxizität von Methotrexat besonders bei Patientinnen $\geq$ 65 Jahre ergeben sich aus den Arbeiten von Hansen et al. (37) und Schreml et al. (70).

4.2 Menopausenstatus

Der Menopausenstatus korreliert mit der Dosisverträglichkeit. Dieses Ergebnis wiederholt nur die unter 4.1 diskutiert Altersabhängigkeit der Dosis. Es ist statistisch nicht zu klären, ob die schlechtere Verträglichkeit bei Älteren Folge der hormonellen Umstellung oder durch den allgemeinen Alterungsprozeß bedingt ist.

4.3 Wahl des Cytostatikaschemas

Das Cytostatikaschema beeinflußt die erreichte Gesamtdosis. VCMFP ist besser verträglich als CMF. Dieses Ergebnis widerspricht zunächst der naheliegenden These, daß 5 Medikamente mit 5 Nebenwirkungen schlechter verträglich seien als 3 Medikamente. Man muß jedoch annehmen, daß Vincristin und Prednison auf bisher nicht eindeutig geklärte Weise die Verträglichkeit verbessern.

Hinweise, daß Prednison-Zusatz die Verträglichkeit adjuvanter Chemotherapie verbessert, ergeben sich aus folgender Literatur:

1. Glaus, Mayr und Maas bemerken in unabhängig voneinander veröffentlichten Studien eine geringere Intensität und Häufigkeit von Erbrechen und Übelkeit unter der kombinierten Applikation von Prednison und Paspertin (34,51,54).

2. Kortikosteroide sind als Antiemetika wirksam (46,52).

3. Der Zusatz von Prednison macht VCMFP höher dosierbar (77).

Ob Vincristin auch im Sinne eines Schutzfaktors wirkt, kann nicht bewiesen werden. Jedoch fällt die wichtigste Nebenwirkung dieses Medikaments, die ZNS-Toxizität, bei der Analyse der aufgetretenen Toxizitäten kaum ins Gewicht. Vincristin mußte bei 71 VCMFP Applikationen neunmal allein und achtmal kombiniert reduziert werden. Nur bei einer Patientin wurde eine spezifische Neurotoxizität festgestellt (Parästhesien in den Fingern).

Entsprechend Tabelle 14 (Pkt.3.1.4) können folgende Therapierichtlinien erstellt werden:

1. Patientinnen $\geq$ 55 Jahre sollte man bevorzugt mit VCMFP behandeln, da mit CMF nicht mehr die Optimaldosis $\geq$ 85% zu erreichen ist.

2. Patientinnen $\geq$ 65 Jahre erreichen mit VCMFP Durchschnittsdosen $\geq$ 75%, was nach Bonadonna (6) als noch effektiv bezüglich OAS und RFS gilt.

4.4 Applikationszeiträume

Kurzapplikation ist besonders bei älteren Patientinnen besser verträglich als eine Therapie über 6 Cyclen.

Diese Beobachtung sollte zu weiteren Untersuchungen Anlaß geben. Henderson et al. verglichen beispielsweise 15 Wochen gegen 30 Wochen adjuvante Chemotherapie (39). Alle mit KP behandelten Patientinnen der hier berichteten Studie haben Dosisbereiche über 65% erreicht, durchschnittlich eine Dosis von 91.75% (jüngere 95.4%, ältere 87%). Obwohl die Anzahl der Patientinnen mit Kurztherapie sehr gering ist ($n = 16$, $9 < 65$ Jahre, $7 \geq 65$ Jahre), ist die erreichte Dosis bemerkenswert.

Es sollte in kontrollierten Studien untersucht werden, ob RFS und OAS im Vergleich zur Therapie in 6 Cyclen nach einer kontinuierlichen Therapie über 4-6 Wochen schlechter sind bei vergleichbaren Patientinnenkollektiven. Nissen-Meyer et al. erreichten mit einer Kurztherapie, die jedoch perioperativ begonnen wurde, sehr gute Ergebnisse (62,63,64).

Die Oberlebensrate verbessert sich bei geringen Nebenwirkungen um etwa 12% im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Die Idee, daß eine Änderung der Zeiträume, in der die adjuvante Chemotherapie appliziert wird, eine Verbesserung der Verträglichkeit und auch der Effektivität erzielen könnte, erwähnen schon Bondonna et al. 1981 (6):

"In der Behandlung der langsam wachsenden Tumoren, wie Brustkrebs, unabhängig vom Ausmaß der Erkrankung, sollten Anstrengungen gemacht werden, die bekannten Dosierungsintervalle zu modifizieren, um die kontinuierliche Applikation der Volldosis zu ermöglichen. Die Verdoppelungszeit der Brustkrebszelle beträgt 56 Tage bei prämenopausalen und 69 Tage bei postmenopausalen Frauen und würde längere Abstände zwischen 2 Cyclen erlauben als die zur Zeit mit CMF eingehaltenen."

Seit 1981 überprüft die Ludwig-Gruppe die perioperative adjuvante Behandlung mit CMF im Vergleich zur konventionellen Therapie. Die Ergebnisse bezüglich RFS und OAS sind noch nicht auswertbar (50).

4.5 Gründe für Dosisreduktion

4.5.1 Darstellung der Literatur

In der Literatur wurden folgende Nebenwirkungen erwähnt:

1. Adjuvante Chemothrapie mit CMF über 12 Cyclen nach Bonadonna (5):

Leukopenie < 4000	67 %	Konjunktivitis	25 %
Leukopenie < 2500	4 %	Alopecie	55 %
Thrombopenie < 130000	57 %	Cystitis	25 %
Thrombopenie < 75000	14 %	Amenorrhoe	54 %
Stomatitis	18 %	keine Toxizität	4 %

2. Adjuvante Chemothrapie mit L-PAM nach Wolmark (33):

Erbrechen/Obelkeit	82 %	Konjunktivitis	3 %
Alopecie	22 %	Urogenitaler Infekt	2 %
Stomatitis	30 %		

3. Adjuvante Chemothrapie mit CMF nach Ludwig-Breast-Cancer-Group perioperativ begonnen (50):

Leukopenie	52 %	Konjunktivitis	2 %
Thrombopenie	8 %	Alpecie	10 %
Erbrechen/Obelkeit	66 %	Leberstörungen	0.6 %
Diarrhoe	5 %	Nierenstörungen	0.6 %
Stomatitis	14 %	Systemischer Infekt	4 %
Anämie	8 %	Thrombophlebitis	2 %
Depressionen	1.6 %	Wundheilungsstörung	21 %
Cystitis	2 %		

4.5.2 Vergleich mit den Daten dieser Studie

Obwohl unter Punkt 3.3 nur Nebenwirkungen erwähnt sind, die zu Gesamtdosen < 85% führten, soll ein Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen versucht werden. Die Aussage dieses Vergleiches ist insofern begrenzt, als sich in der Literatur nur Aussagen über Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv finden.

Das prozentuale Auftreten von Leukopenien deckt sich mit der von der Ludwig-Breast-Cancer-Group beobachteten. Auch die Art der Nebenwirkungen deckt sich mit den in der Literatur erwähnten, bis auf das Erythema nodosum, das unter Methotrexat auftreten kann (45). Die Häufigkeit der anderen Nebenwirkungen, außer Myelotoxizität ist in der berichteten Studie wesentlich geringer. In der Literatur schwankt die Prozentangabe von Obelkeit und Erbrechen zwischen 62-95%. Prozentzahl dieser Studie von 21% ist erheblich niedriger und beinhaltet nur Auswirkungen, die eine Dosisreduktion zur Folge hatten.

4.5.3 Subjektive Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nicht eindeutig objektivierbarer Art sind nur schwer exakt zu erfassen.

Folgende Nebenwirkungen unterliegen subjektiver Einschätzung bzw. semiquantitativer Erfassung seitens der Patientinnen und des Arztes

1. Schweregrad der gastrointestinalen Nebenwirkungen (Erbrechen, Obelkeit, Durchfall, Stomatitis)
2. Neurologische Nebenwirkungen (Kopfschmerz, Parästhesien)
3. Psychische Nebenwirkungen (Depressionen, Erschöpfungen)

Der Arzt ist immer davon abhängig, was die Patientin berichtet.

Hierzu berichten Palmer und Walsh (66), die 47 Patientinnen mit LMFVA oder nur L (Leukeran) behandelten. (Sie führten eine retrospektive Fragebogenstudie mit dem Thema durch: Adjuvante Chemotherapie, Nebenwirkungen und Lebensqualität.) Zitat:

"Die Art, wie die Information über die Toxizität erhalten wird, ist sehr wichtig bezüglich der Einschätzung der Nebenwirkungen. Wenige Fragen, vom Doktor ohne erforderliche Ruhe an den Patienten gerichtet, ergeben kein Bild der Morbidität."

Sie empfehlen deshalb einen Fragebogen bezüglich Nebenwirkungen, der dem Patienten ausführlich erklärt wird und den er zu Hause in Ruhe ausfüllen kann.

Die durch diesen Fragebogen vom Patienten erhaltenen Häufigkeiten von Nebenwirkungen liegen deutlich höher als die sonst in der Literatur erwähnten Quoten:

Obelkeit/Erbrechen	92 %	Diarrhoe	33 %
Alopecie	96 %	Kopfschmerz	38 %
Stomatitis	75 %	Parästhesien	42 %

Mögen diese Zahlen zum Teil auch in der höheren Toxizität des benutzten Adriamycins begründet liegen, so bleibt doch die Tatsache, daß nicht alle Patientinnen in der Klinik über jede Nebenwirkung sprechen. Sellwood/Manchester (41) beobachtete in der CMF gegen L-PAM kontrollierten Studie, die fast ohne Antiemetika durchgeführt wurde:

Obelkeit/Erbrechen	95 %	Alopecie	60 %

Bemerkenswert ist die Rate von beobachteter psychischer Erkrankung: Angst, Depression und sexuelle Probleme traten in 81% der CMF-Gruppe auf. Da die entsprechende Prozentzahl in der L-PAM-Gruppe nur bei 33% lag und die Toxizität unter CMF stärker war, schließen die Autoren:

"Die häufiger aufgetretene psychische Morbidität bei den mit CMF behandelten Patientinnen stand in enger Beziehung zu der physichen Toxizität." (42,52)

Gleiche Ergebnisse liefert auch Cooper, der unter adjuvanter VCMFP-Therapie verstärkt depressive und ängstliche Reaktionen beobachtete. Die Kontrollgruppe wurde nur mit adjuvanter Strahlentherapie behandelt. Getestet wurde nach dem General Health Questionnaire und Leeds Self Assessment of Depression and Anxiety General Scales (56).

Die in der vorliegenden Studie gefundenen Gründe waren in 50 von 51 Fällen medizinisch objektivierbare Nebenwirkungen. Bei einer Patientin wurde die Dosis wegen auffallender Depressivität reduziert. Das Ausmaß der notwendigen Dosisreduktionen ist also fast ausschließlich durch die physische Toxizität bedingt.

Die relativ geringe Rate von subjektiven Nebenwirkungen ist sicher auch Folge der intensiven Betreuung und der psychischen Führung durch immer den gleichen Arzt über die Zeit der Chemotherapie.

4.6 Strahlentherapie

Die Veröffentlichung von Bonadonna et al. (9) beurteilt die kombinierte adjuvante Strahlen- und Chemotherapie sehr zurückhaltend. Sie untersuchten die applizierbaren CMF-Dosen bei 61 nur operativ behandelten Patientinnen im Vergleich zu 58 zusätzlich bestrahlten. Unter Berücksichtigung von 4 weiteren Ergebnissen von Bowman/Gray, Anderson, einer New Yorker- und einer Standford-Studie (15,19,49,53) stellen sie fest:

>Häufig muß bei zusätzlicher Strahlentherapie die Chemotherapiedosis reduziert werden, wodurch im ungünstigsten Fall Rezidive früher auftreten. Insgesamt sind die Ergebnisse bezüglich RFS bei bestrahlten Patientinnen weder verbessert noch verschlechtert im Vergleich zu den nicht zusätzlich bestrahlten.> Sie empfehlen deshalb die Bestrahlung nur bei brusterhaltenden chirurgischen Eingriffen, zusammen mit adjuvanter Chemotherapie.

Die von Bonadonna aus obigen Studien postulierte additive Toxizität kann tendenziell bestätigt werden:

Die mittlere erreichte Dosis von 81% bei einem Durchschnittsalter von 50.5 Jahren in der Gruppe der zusätzlich bestrahlten Patientinnen liegt etwas niedriger als die der Gesamtgruppe von 86% bei einem etwas höheren mittleren Alter von 54 Jahren.

Außerdem scheinen die Patientinnen bei zusätzlicher Bestrahlung häufiger die Therapie abzubrechen. Von 88 nicht bestrahlten brechen 6 Patientinnen ab im Vergleich zu 6 bei 40 bestrahlten Patientinnen.

4.7 Gewichtsverhalten

Als oft primär assoziierte Nebenwirkung wird starke Gewichtsabnahme unter der Chemotherapie befürchtet. Gewichtsabnahme kann folge der auftretenden gastrointestinalen Symptome sein und ist somit ein Maßstab für die körperlichen Auswirkungen der Chemotherapie. Extreme Gewichtszunahme könnte im Sinne eines kompensatorisch gesteigerten Eßverhaltens Ausdruck der köperlich-seelichen Belastung sein, schließt jedoch sicher eine schwere gastrointestinale Störung aus. Insofern wäre eine leichte Gewichtszunahme bzw. Konstanz des Körpergewichts unter Chemotherapie ein Indikator für die Verträglichkeit. In der Literatur gibt es wenige Untersuchungen zu diesem Thema:

Eine in Massachusetts durchgeführte Gewichtsanalyse unter adjuvanter Chemotherapie ergibt eine starke Gewichtszunahme (21). Von 53 Patientinnen, die mit CMF (z.T. zusätzlich Prednisolon+Tamoxifen) behandelt worden waren, hatten

45% eine Gewichtszunahme von bis 10% des Ausgangsgewichtes
25% eine Gewichtszunahme von über 10% des Ausgangsgewichtes

Die mittlere Gewichtszunahme betrug 4 kg, bei CMFPT sogar 8.8 kg. Die Autoren empfehlen daher sogar für Patientinnen unter adjuvanter Chemotherapie eine Gewichtskontrolle und Ernährungsprogramme, um übermäßige Gewichtszunahme zu verhindern.

Bei den Patientinnen der vorliegenden Studie kam es zu mäßiger Gewichtszunahme von 2.6 kg im Durchschnitt (Tabelle 20). Im Vergleich zur vorher zitierten Studie war auch hier weniger Gewachtsabnahme als eher extreme Gewichtszunahme das Problem. 5 von 54 mit VCMFP behandelten Patientinnen zeigten am Ende der Chemotherapie Gewichtszunahmen von über 10 kg.
Man sollte die Empfehlung zur Gewichtskontrolle und Ernährungsprogrammen also besonders für mit VCMFP behandelte Patientinnen aufgreifen, da möglicherweise der Cortisonzusatz zur stärkeren Gewichtszunahme führen kann.

4.8 Therapieabbrüche

Ein wichtiger Maßstab für die Verträglichkeit jeder Therapie, die über eine längere Zeitspanne durchgeführt wird, ist das Abbruchverhalten.

Im Vergleich zu den Ergebnissen aus der PMF-Gruppe von Wolmark (37.9%) liegt die Abbruchquote niedriger: 12 von 128 Patientinnen (ca.10%). Dies mag daran liegen, daß die Studie multizentrisch in den USA und in Kanada durchgeführt wurde und die adjuvante Behandlung mit PMF 17 Cyclen dauerte.

Walgren et al. (80) bestimmten im Rahmen einer in Stockholm durchgeführten Studie über 12 Cyclen mit CMF eine Abbruchquote von 29% bei postmenopausalen Patientinnen im Vergleich zu einer Abbruchquote von 14% bei prämenopausalen Patientinnen. Diese höhere Abbruchrate bei älteren Patientinnen kann nicht bestätigt werden.

Abbruchrate und Dosisreduktion bei der adjuvanten Chemotherapie wird durch die 'Compliance' der Patientinnen beeinflußt. Die Kooperationsfähigkeit von Patientinnen unter extrem belastenden Therapien muß durch intensive medizinische und psychologische Führung des Arztes gestärkt werden.

Wie eine Patientin mit der adjuvanten Chemotherapie umgeht, wird durch die auftretende Toxizität beeinflußt und dies mag wiederum von mehreren Faktoren abhängen.

Das Verhalten des Arztes wird z.B. beeinflußt von:
Erfahrung im Umgang mit Chemotherapie, Stand der wissenschaftlichen Diskussion, der Einstellung des Arztes zum Problemkreis Karzinom. Das Verhalten des Patienten hängt beispielsweise ab vom allgemeinen Gesundheitszustand während der Therapie, Erfahrung mit Krebs in Familie und Freundeskreis und der Einstellung zur Krebstherapie.

Gallmeier, Köhle, Meerwein, Buddeberg, Sellchopp und Stierlin (75) geben Hinweise für die psychische Betreuung krebskranker Frauen und weisen unter anderem daraufhin, daß bei guter psychischer Betreuung die Therapie ganz allgemein besser toleriert wird.

4.9 Letale Komplikationen

Während der Studie traten keine Todesfälle auf. Daß die adjuvante Chemotherapie durchaus zu letal verlaufenden Komplikationen führen kann zeigen folgende Zahlen: Von Wolmark werden 2 tödlich verlaufende Sepsisfälle bei 128 Patientinnen insgesamt und von der Ludwig-Breast-Cancer-Group 4 Todesfälle (je 1 Pneumonie, akutes Leber-, Nieren- und Lungenversagen, septischer Schock, Lungenembolie) bei 186 Patientinnen genannt. Auch Senn/Mayr berichten über 2 Todesfälle mit dem sonst kaum toxischen LMF (1 Sepsis bei vorbestehender Niereninsuffizienz, 1 Pneumonie bei schwerer Kyphoskoliose) (55).

5 Zusammenfassung

Über die Verträglichkeit der adjuvanten Chemotherapie in vorliegendem Patientenkollektiv läßt sich zusammenfassend sagen:

1. Die erreichbare Dosis nimmt signifikant mit zunehmendem Alter ab. Die mittlere erreichte Dosis liegt über der von Bonadonna als effektiv bestimmten Grenze von 75%.

2. Die nicht knochenmarksbezogene Toxizität ist altersabhängig.

3. Die Myelotoxizität ist bei älteren Patientinnen signifikant häufiger.

4. Über 70 jährige Patientinnen erreichen nur zum Teil effektive Gesamtdosen. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie muß besonders kritisch gestellt werden.

5. Die zusätzliche Strahlentherapie scheint für die Patientinnen sehr belastend.

6. Die Abbruchrate von 10% ist relativ gering.

7. Die allgemein befürchtete schwere Gewichtsabnahme konnte nicht beobachtet werden.

8. VCMFP ist signifikant besser verträglich als CMF und sollte daher bevorzugt eingesetzt werden.

Da die adjuvante Chemotherapie wie ausgeführt nur bei bestimmten Patientinnengruppen eindeutige Erfolge zu verzeichnen hat und nur die maximale Dosierung effektiv ist, sollte die Durchführung dieser Therapie auf spezialisierte Zentren beschränkt bleiben. Interdisziplinäre Zusammenarbeit muß wegen der genauen Ausbreitungsklärung und der postoperativen Kontrolle zur Erfassung einer Tumorprogression möglich sein. Wegen der Gefahr hoher Toxizität und der Uneffektivität bei Unterdosierung sollten nur erfahrene Onkologen eine adjuvante Chemotherapie durchführen.

6 Literatur

1 Amalric (1982)
Radiation as a sole mode of treatment in carzinome of the breast
In: Handbuch der Medizinischen Radiatio, Bd. 19,2, Springer

2 Baclesse (1960)
Est-on autorisé à practiquer une tumorectomie simple suive de radiotherapie en cas de tumeur mammaire?
In: Journal Radiologie, 41: 139

3 Baum, Coyle (1977)
Simple mastectomy for eraly breast cancer and the behaviour of the untreated axillary nodes
In: Bulletin of Cancer 64: 603-610

4 Bloom (1965)
The influence of delay on natural history and prognosis of breast cancer
Brit J Cancer 19: 228-262

5 Bonadonna (1976)
Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer
N Engl J Med 294: 405-410

6 Bonadonna (1981)
Dose response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer
N Engl J Med 1: 304-310

7 Bonadonna (1981)
Multimodal therapy with CMF in resectable breast cancer with positive axillary nodes
In: Adjuvant Therapy of Cancer III, Salmon and Jones, eds., Grune and Stratton, New York, 435-444

8 Bonadonna, Tancini (1982)
Adjuvant CMF in breast cancer comp. 5 years results of 12 vs. 6 cycles
Proc Am Soc Clin Oncol 1: 86

9 Bonadonna, Valagussa, Zucali, del Vecchio, Veronesi (1982)
Feasibility of adjuvant chemotherapy plus radiotherapy in oprable breast cancer
In: Alternatives to Mastectomy, Hellman, Harris, eds., J.B.Lippincot, Philadelphia,

10 Bonadonna, Valagussa (1979)
CMF adjuvant chemotherapy in operable breast cancer
In: Adjuvant Therapy of Cancer II, Salmon and Jones, eds.,
Grune and Stratton, New York, 227-235

11 Bonadonna, Valagussa, Veronesi (1981)
Development of natural history data base
In: Adjuvant Therapy of Cancer III, Salmon and Jones, eds.,
Grune and Stratton, New York, 478

12 Brambilla, De Lena, Rossi, Valagussa Bonadonna (1976)
Response and survival in advanced cancer after two
non-cross-resistant combinations
Brit Med J 1: 801-804

13 Bruntsch, Gallmeier (1983)
Postoperative systemische Therapie des Mammakarzinoms
MMW Sonderdruck 15: 309-312

14 Buzdar, Smith, Blumenschein (1981)
Adjuvant chemotherapy with FAC for stage II and III breast
cancer, five years results
In: Adjuvant Therapy of Cancer III, Salmon and Jones, eds.,
Grune and Stratton, New York, 419-426

15 Buzdar, Blumenschein, Smith et al. (1982)
Adjuvant chemotherapy for breat cancer with fluorouracil,
adriamycin, cyclophosphamide with or without BCG and with or
without postoperative irradiation. A prospektive randomized study
Proc Am Ass Cancer Res 23, No. 2: 142

16 Calle (1978)
Consevative management of operable breast cancer, 10 years
experience at the Foundation Curie
Cancer 42: 2045

17 Cavalli (1983)
Die adjuvante Chemotherapie bei Mammakarzinom: Ist eine
Schlußbeurteilung schon möglich?
In: Aktuelle Onkologie: Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung,
Kubli et al., eds., Zuckschwerdt-Verlag, München, 168-178

18 Cooper (1979)
Adjuvant chemotherapy for breast cancer
Cancer 44: 793-798

19 Cooper, Rhyne, Muss et al. (1981)
A randomized comparative trial of chemotherapy and irradiation therapy for stage II breast cancer
Cancer 47: 2833

20 De la Motte (1970)
Der Einfluß des Alters auf die Morbiditätsrate und Prognose von brustkrebserkrankten Frauen unter spezieller Berücksichtigung der über 69jährigen
Inaug. Diss., Göttigen

21 De Conti, Ronald (1982)
Weight gain in adjuvant chemotherapy of breast cancer
In: Proceedings of Am.Ass. for Cancer Research, 23: C 279

22 Dorr, Fritz (1980)
Cancer Chemotherapy Handbook
Kimpton Publ London, Elsevier New York, 346-399

23 Ferguson, Meier, Karrison et al. (1982)
Staging of breast cancer and survival rates
JAMA Vol.248, 11: 1337-1341

24 Fisher (1975)
Ten years follow-up results of patients with carcinome of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgery adjuvant chemotherapy
Surg Gyn Obstetrics 140: 528-534

25 Fisher (1983)
Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases
Cancer Res 43: 1488-1492

26 Fisher (1969)
Cancer of the breast: Size of neoplasms and procnoses
Cancer 24: 1071-1080

27 Fisher (1981)
Breast cancer studies of NSABP: Editorial overview
In: Adjuvant Therapy for Cancer III, Salmon and Jones, eds., Grune and Stratton, New York, 359-369

28 Fisher (1975)
L-Pam in the management of primary breast cancer: Early findings
N Engl Med J 292: 117

29 Fisher, Wolmark (1981)
Findings from NSABP prot. no. B 04: Comparisons of radical treatment with alternativ treatments
Cancer 48: 1863

30 Fisher, Gebhardt (1978)
The evolution of breast cancer surgery: Past, present and future?
Sem Oncol 5: 385-394

31 Fisher, Redmond (1980)
NSABP: The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology. An overview of findings
Cancer 46: 1009-1025

32 Fournier, Höffken, Weber (1979)
Wachstumsgeschwindigkeit des Mammacarzinoms. Konsequenzen für Frühdiagnostik, Therapie und Nachsorge
In: Neue Aspekte der Krebsbekämpfung, Deut. Akad. Med. Fortbldg., eds., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 39-52

33 Glass, Fisher, Wolmark (1981)
Acute toxicity during adjuvant chemotherapy for breast cancer, NSABP
Cancer Treatm Rep 65, No. 5-6: 363-376

34 Glaus (1983)
Vermeidung von Nebenwirkungen
Der Kassenarzt 46, 41-46

35 Goldie, Coldman (1979)
A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate
Cancer Treatm Rep 63, Vol.11-12, 1727-1733

36 Gregl (1979)
Beobachtungen des Verlaufs von Mammacarzinomen
In: Neue Aspekte der Krebsbekämpfung. Neue Akademie für medizinische Fortbildung (hrsg.), G. Thieme Verlag, Stuttgart, 35-39

37 Hansen, Salawry, Holland, McCall (1971)
The variability of individual tolerance to methotrexate in cancer patients
Brit J Cancer 25: 298-305

38 Henderson (1980)
Cancer of the breast. The past decade.
N Engl J Med 302: 17-78

39 Henderson, Gelman, Parker et al. (1982)
15 vs. 30 weeks of adjuvant chemotherapy for breast cancer patients with a high risk of recurrence. A randomized trial
Proc Am Ass Cancer Res 23, No. 1: 75

40 Higi, Schmidt, Seeber (1982)
Behandlung von Obelkeit und Erbrechen bei cytostatischer Chemotherapie
Tumor Diagn Therap 3: 69-72

41 Howat, Sellwood (1981)
A controlled clinical trial of adjuvant chemotherapy inoperable cancer of the breast
In: Adjuvant Therapy of Cancer III, Salmon and Jones, eds., Grune and Stratton, New York, 371-376

42 Hughes, Howat (1978)
The morbidity associated with adjuvant chemotherapy in the management of breat cancer
Eur Sur Res 10: 115-115

43 James, Moon, Davis et al. (1981)
Comparative analysis of selected breast cancer, adjuvant trials in relation to the NHDB
In: Adjuvant Therapy of Cancer III, Salmon and Jones, eds., Grune and Stratton, New York, 486

44 Jungi, Alberto, Brunner, Cavalli, Senn (1981)
Short and long-term adjuvant chemotherapy for breast cancer
In: Adjuvant Therapy of Cancer III, Salmon and Jones, eds., Grune and Stratton, New York, 399-402

45 Jürgens (1983)
Hochdosierte Methotrexat-Behandlung
Urban und Schwarzenberg, München, 85 und 117-133

46 Kehl (1983)
Antiemetika
Pharmakritik 10: 37-40

47 Kohlhammer (1974)
Das Gesundheitswesen der BRD, zitiert nach
In: Mammacarcinom, Meuret, ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 168

48 Kraas, Schwermann, Henneberg (1983)
Operationen im Alter
Berl Ärzteblatt 10: 684-692

49 Levine, Coleman, Cox et al. (1982)
The effect of postoperative and primary radiation therapy on delivered dose of adjuvant CMF chemotherapy in breast cancer
Proc Am Ass Cancer Res 23, No. 1: 85

50 Ludwig Breast Cancer Study Group (1983)
Toxic effects of early adjuvant chemotherapy for breast cancer
Lancet 3: 542-544

51 Maas (1983)
Adjuvante Chemotherapie bei Mammacarzinom
Deut Med Wochenschr 108: 323-324

52 Maguire, Sellwood (1980)
Psychiatric morbidity and physical toxicity associated with adjuvant chemotherapy after mastectomy
Brit Med J 281: 1179-1180

53 Margolski, Straus, Ambinder et al. (1982)
Advers effect of radiotherapy on chemotherapy dosage in breast cancer adjuvant therapy
Proc Am Ass Cancer Res 23, No. 1: 84

54 Mayr (1983)
Früh- und Spätkomplikationen der adjuvanten Chemotherapy
Kassenarzt 46: 35-41

55 Mayr, Senn (1979)
Adjuvant chemotherapy in breast cancer. Swiss cooperative studies
Cancer Treatm Rev 6: 79-85

56 McArdle, Cooper (1979)
The emotional and social implications of a adjuvant chemo-therapy in breast cancer
In: Adjuvant Therapy of Cancer II, Salmon and Jones, eds., Grune and Stratton, New York, 319-325

57 McDonald (1951)
Biologic predetermination in human cancer
Sur Gyn Obstetrics 92: 594

58 Merlin (1980)
Hat die intramammäre Lymphangiosis carcinomatosa eine prognostische Bedeutung beim nodal negativen Mammacarzinom?
Schweiz Med Wochenschr 110: 605

59 Nagel (1984)
Adjuvante cytostatische Therapie und ihre Probleme
Deut Krebskongreß, München

60 Nagel (1979)
Neue Entwicklungen der cytostatischen Therapie
In: Neue Aspekte der Krebsbekämpfung, Dt Akademie Med Fortbldg, eds., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 81-93

61 Nime (1977)
Prognostic significants of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma
Am J Sur Path 1: 25

62 Nissen-Meyer (1978)
Surgical adjuvant chemotherapy. Results with one short course with cyclophosphamite after mastectomy for breast cancer
Cancer 41: 2088-2098

63 Nissen-Meyer (1983)
Results after 13 years
Congr Chemotherapy, Zürich, March 17-18, 1983

64 Nissen-Meyer (1981)
One short chemotherapy course in primary breast cancer
In: Adjuvant Therapy of Cancer III, Salmon and Jones, eds., Grune and Stratton, New York, 207-213

65 Ottmann (1983)
Practical guide for estimating risk for familiar breast cancer
Lancet 3: 556-558

66 Palmer, Walsh (198)
Side effects and quality of life, adjuvant chemotherapy for breast cancer
Br Med J 281: 1594-1597

67 Reidenberg (1980)
Drugs in elderly
Bull NY Akad Med 56: 703-714

68 Rivkin, Gluksberg, Erasmussen (1981)
Chemotherapy of breast cancer with positive axillary nodes
In: Adjuvant Therapy of Cancer III, Salmon and Jones, eds.,
Grune and Stratton, New York, 445-452

69 Schabel (1979)
Recent studies with surgical adjuvant chemotherapy or
immunotherapy of metastatic solid tumors of mice
In: Adjuvant Therapy of Cancer II, Salmon and Jones, eds.,
Grune and Stratton, New York, 3-17

70 Schreml, Lohrmann (1979)
Haematotoxicity of adjuvant chemotherapy
In: Adjuvant Therapy of Cancer II, Salmon and Jones, eds.,
Grune and Stratton, New York, 63-70

71 Seidmann (1969)
Cancer of the breast statistical and epidemiologic dates
Cancer 24: 1355

72 Senn, Junghi, Amgwerd (1981)
Chemoimmunotherapy with LMF + BCG in node negative and node
positive breast cancer
In: Adjuvant Therapy of Cancer III, Salmon and Jones, eds.,
Grune and Stratton, New York, 385-393

73 Skipper (1980)
Breast cancer treated by means of mastectomy and followed by 12
or 6 cycles of CMF
Southern Res Inst, Birmingham, Alabama, Booklet 4

74 Smith (1977)
Carcinoma of the breast
Cancer 39: 527

75 Stierlin, Sellschopp, Buddeberg, Meerwein, Köhle, Gallmeier
(1984)
Pychoonkologie
München Med Wochenschr 126: 211-231

76 Tormey (1983)
A randomized trial of five and three drug chemotherapy and chemoimmunotherapy in women with operable no positive breast cancer
J Clin Oncol 1: 138-145

77 Tormey, Holland, Weinberg et al. (1981)
Five vs three drug + MER postoperative chemotherapy for mammacarcinoma
In: Adjuvant Therapy of Cancer III, Salmon and Jones, eds., Grune and Stratton, New York, 377-384

78 Veronesi, Saccozzi, Del Vecchio (1981)
Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast
N Engl J Med 305: 6-11

79 Veronesi, Costa (1982)
The role of surgery in the management of primary breast cancer
In: Clinics in Oncology
W.B. Saundes Comp. Ltd., 3: 854

80 Walgren (1981)
Adjuvant breast treatment with tamoxifen and combinated chemotherapy in postmenopausal women
In: Adjuvant Therapy of Cancer III, Salmon and Jones, eds., Grune and Stratton, New York, 345-349

81 Wander, Nagel (1983)
Adjuvante Chemotherapie bei Mammacarzinom
Deut Ärzteblatt 80: 47-48

82 Wheeler (1979)
MBCCG: Four drug combination chemotherapy following surgery for breast cancer
In: Adjuvant Therapy of Cancer, Salmon and Jones II, 269-276

83 Wilmanns, Ehrhardt (1980)
Internistische Therapie und Nachsorge bei Mammacarzinom
Monatskurse Ärztl Fortbildung 30, 9: 360-368

LEBENSLAUF

Am 5. März 1955 wurde ich geboren in Wyk auf Föhr als Tochter des Lebensmittelhändlers Hans-Otto Schlichting und Frau Inge. Ich absolvierte auf der Insel Grundschule und den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums bis zum Abitur 1973. Nach einem Semester Studium von Sport und Mathematik entschloß ich mich zum Studium der Medizin, das ich 1980 mit der Approbation als Ärztin in Berlin beendete. Von Januar bis Juli 1981 arbeitete ich anschließend als Assistenzärztin in der Psychosomatisch-Internistischen Klinik Hochsauerland. Im August 1981 verließ ich die Bundesrepublik für einen Auslandsaufenthalt in den USA und Mexiko bis zum März 1982. Von Mai 1982 bis April 1983 arbeitete ich in der HNO-Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin und wechselte im Mai 1983 auf die Abteilung für Anaesthesiologie und Intensivmedizin des gleichen Hauses, wo ich seither arbeite. 1983 begann ich diese Untersuchung über adjuvante Chemotherapie, angeregt durch Erfahrungen mit Karzinompatienten und Gesprächen mit in der Onkologie tätigen Kollegen und Freunden.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen